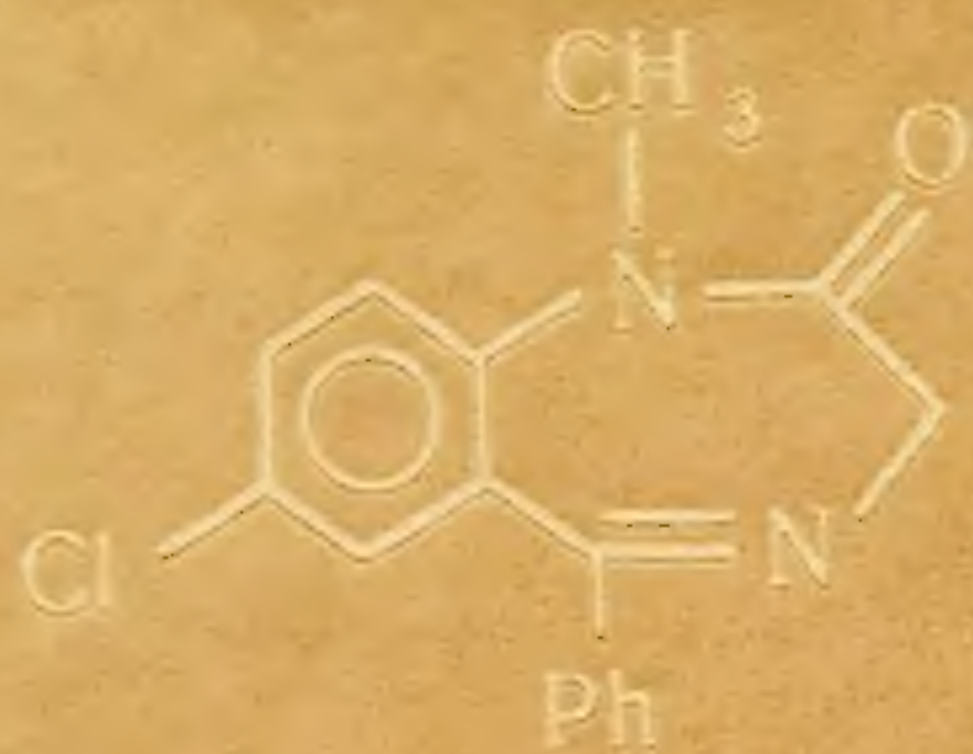


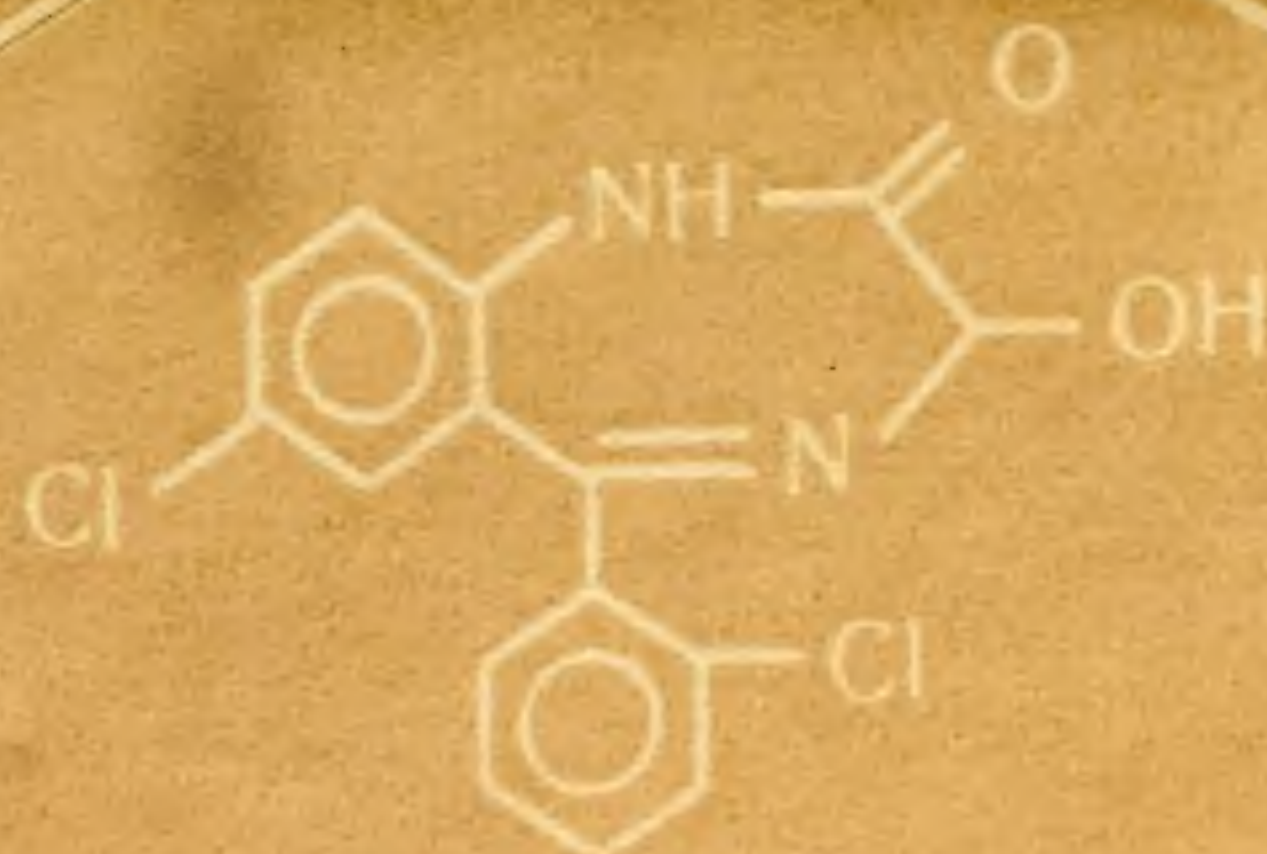
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

**А. В. БОГАТСКИЙ
С. А. АНДРОНАТИ
Н. Я. ГОЛОВЕНКО**

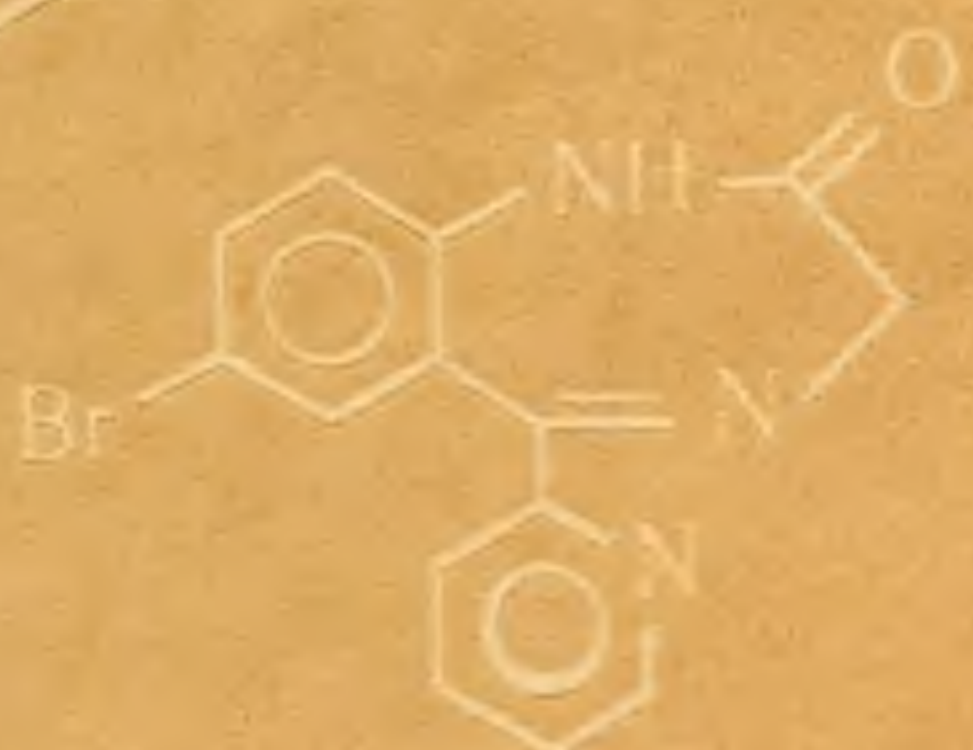
**1,4-
БЕНЗДИАЗЕПИНЫ
И РОДСТВЕННЫЕ
СТРУКТУРЫ**



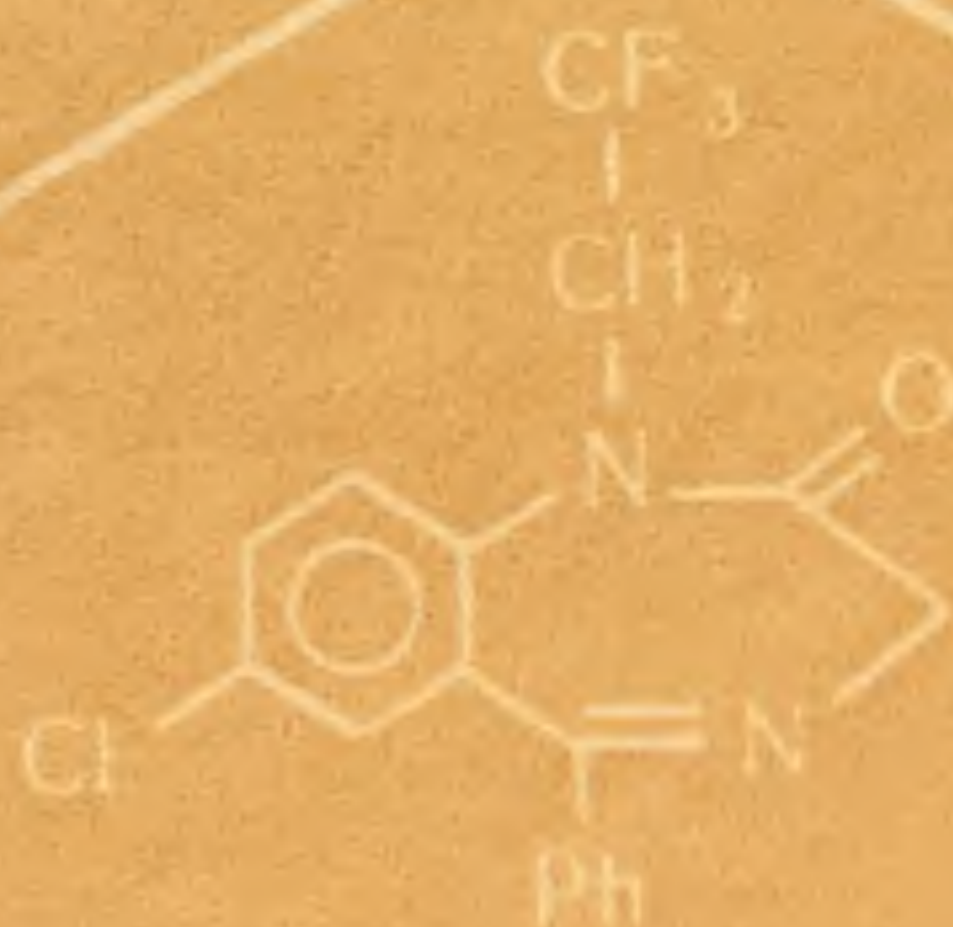
Диазепам



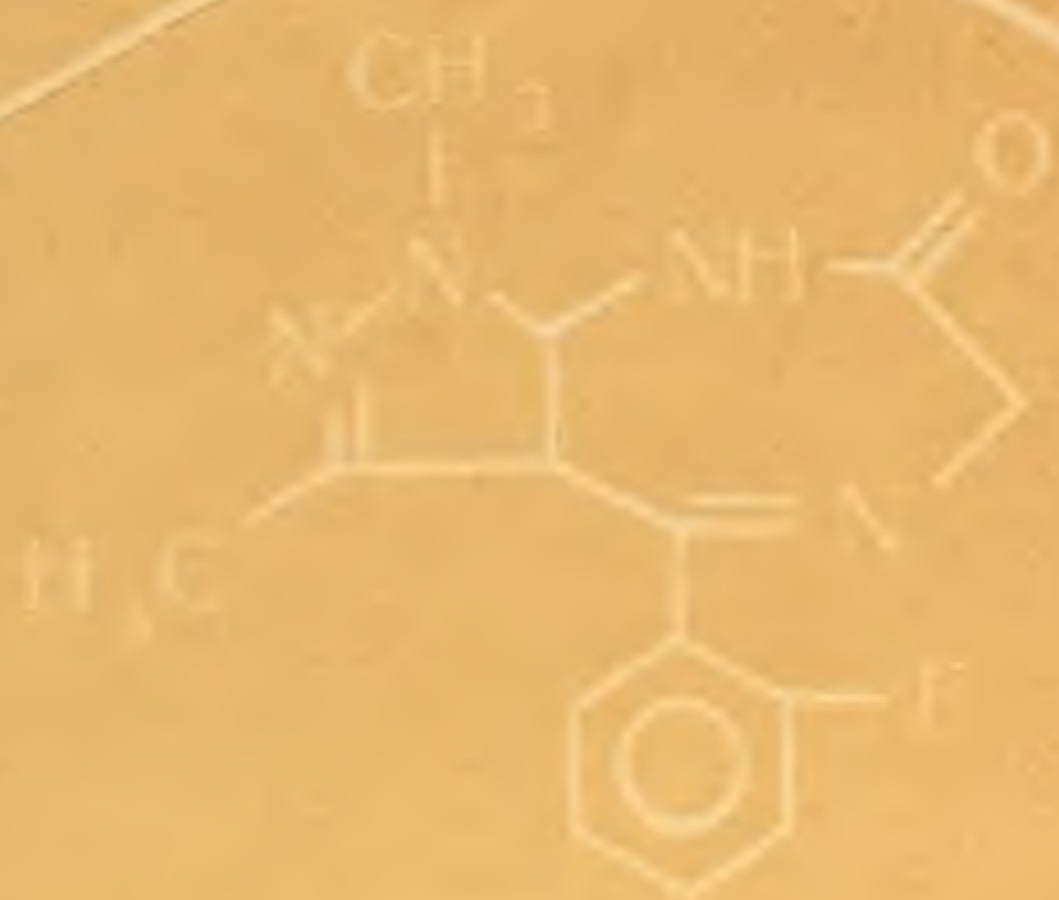
Лоразепам



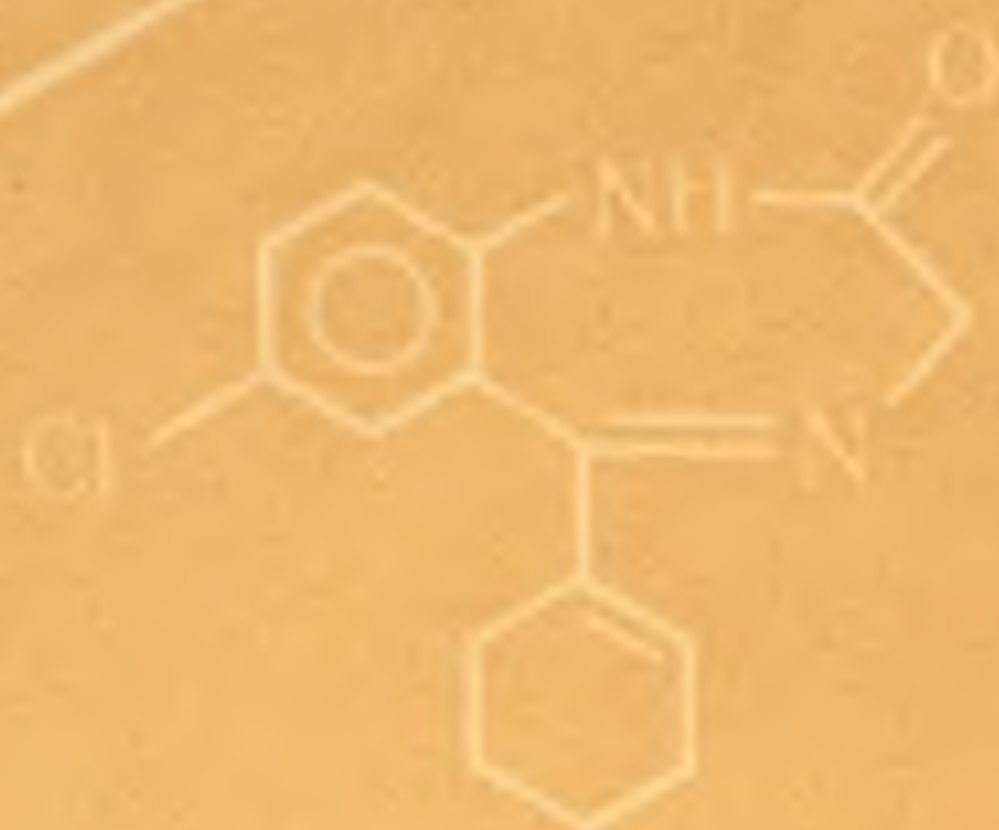
Бромазепам



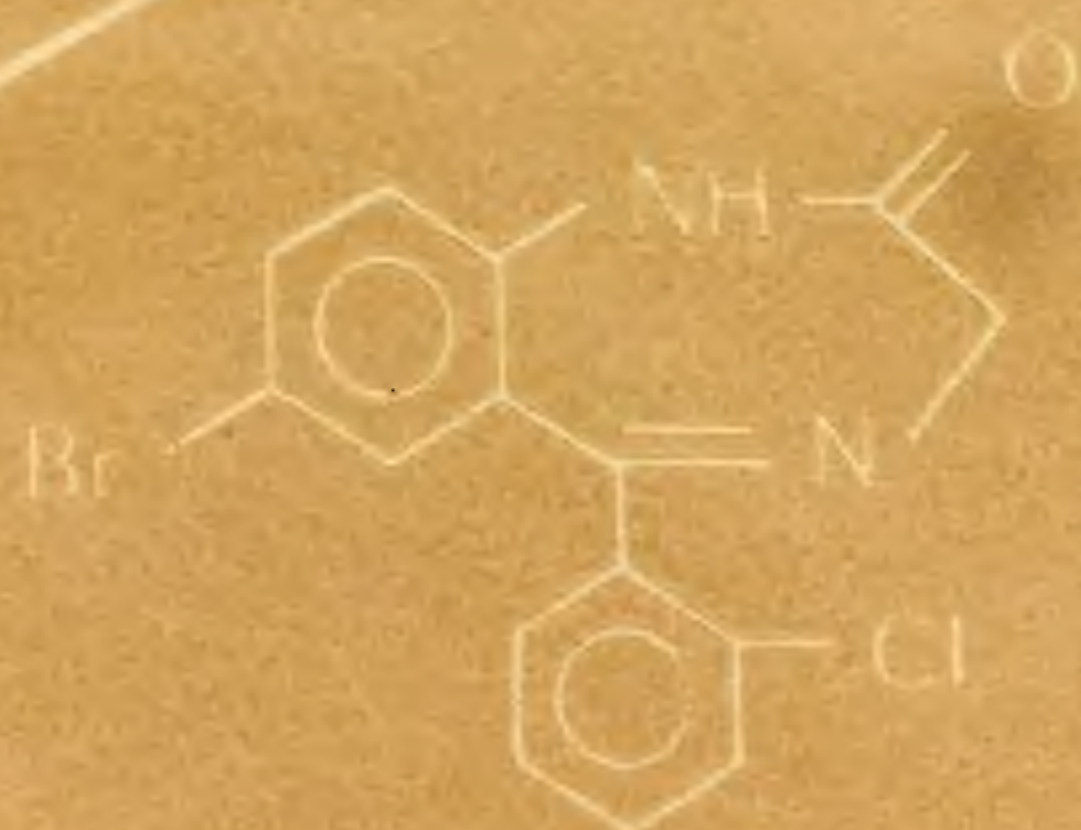
Галазепам



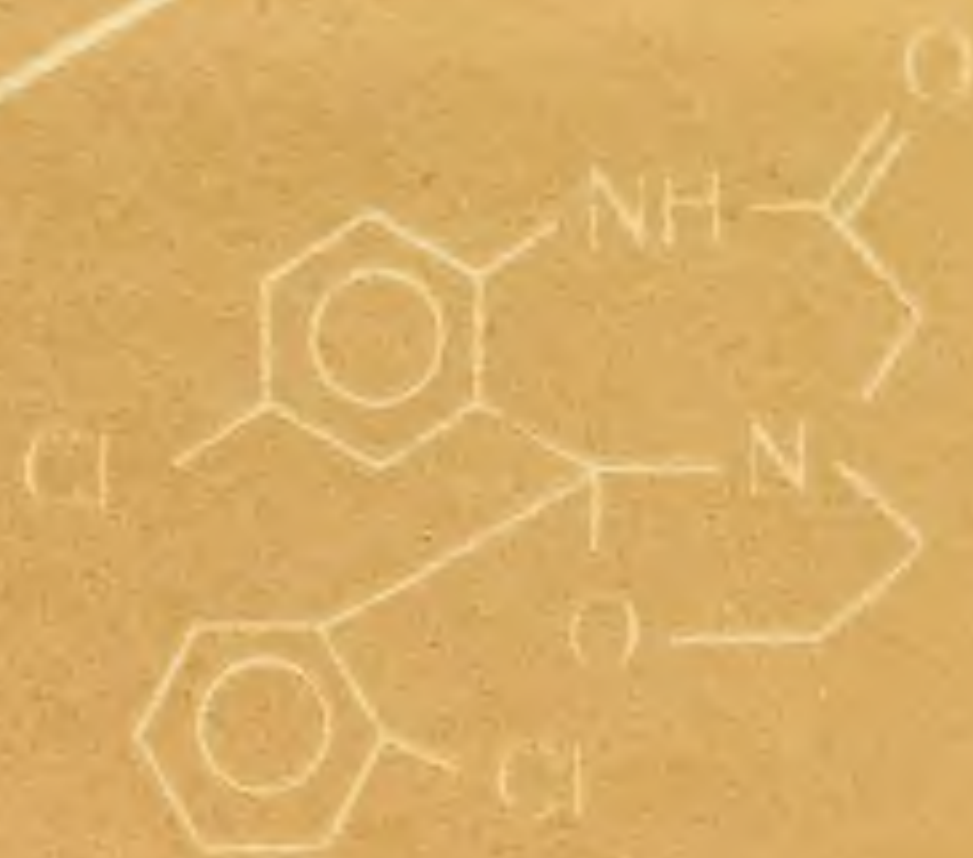
Золазепам



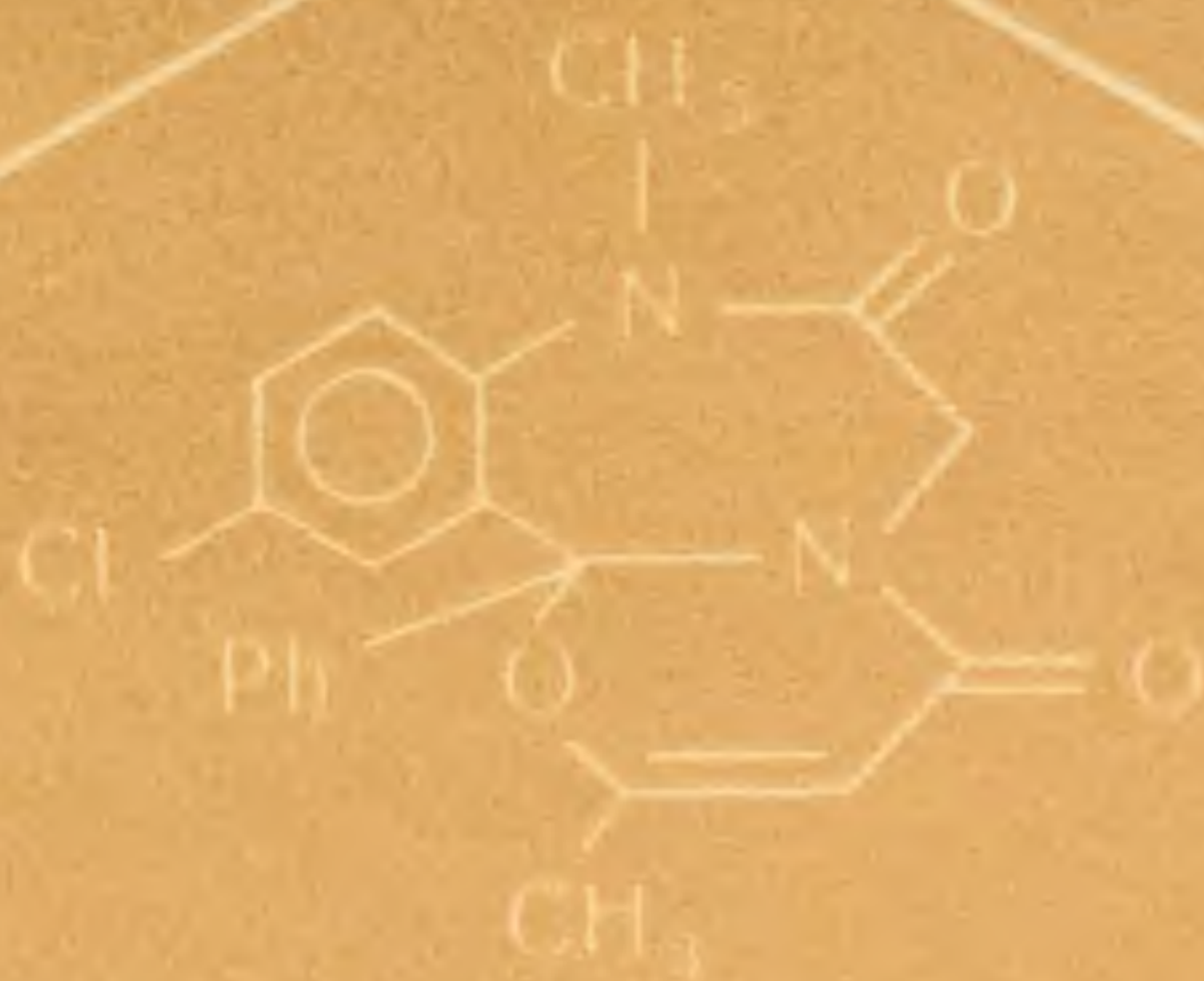
Нортетразепам



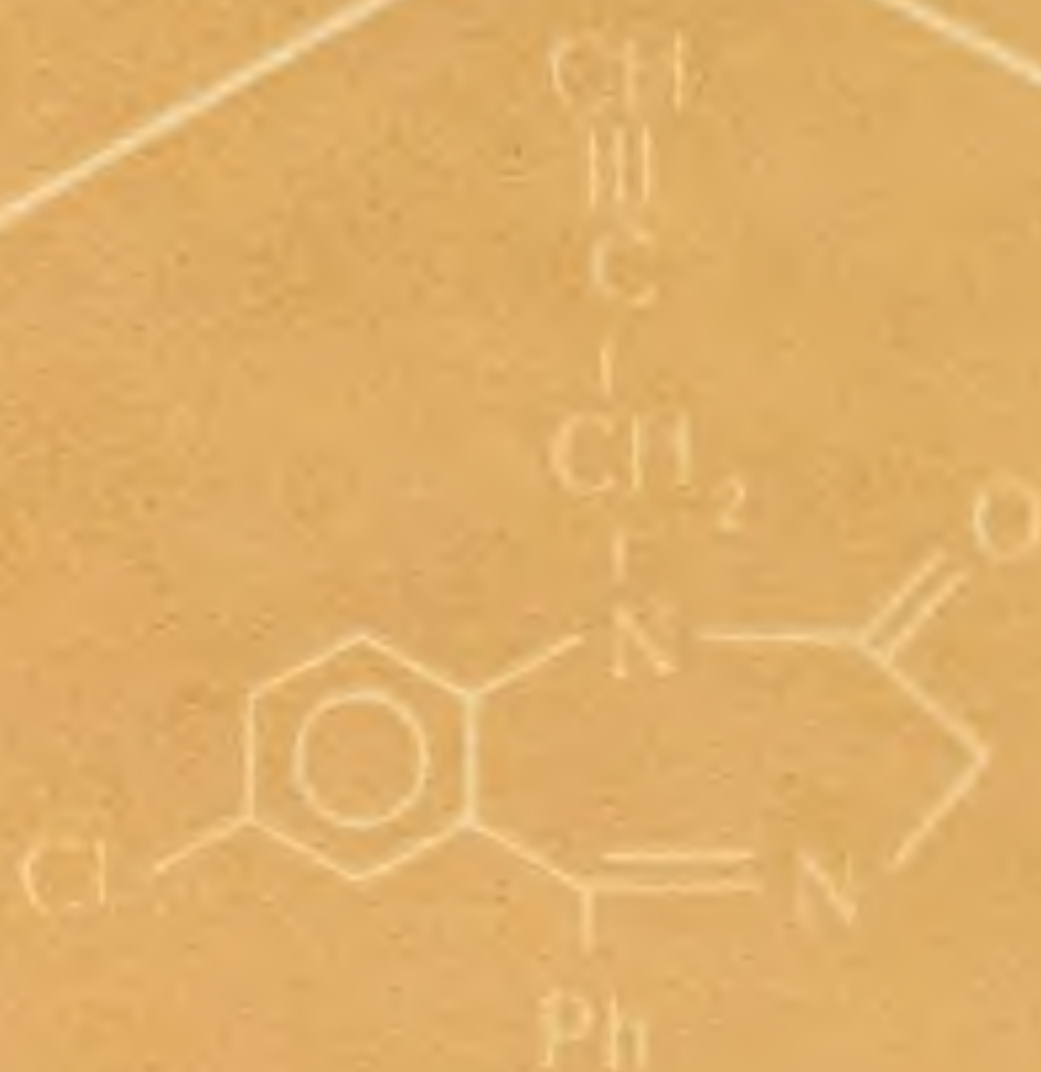
Феназепам



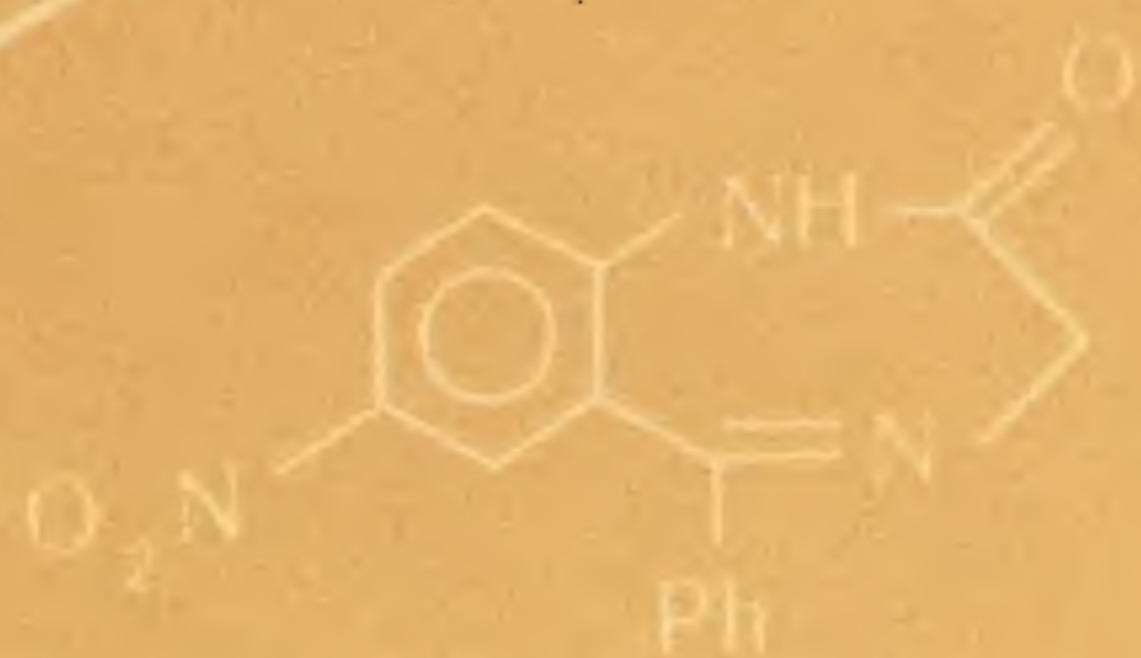
Клорксезам



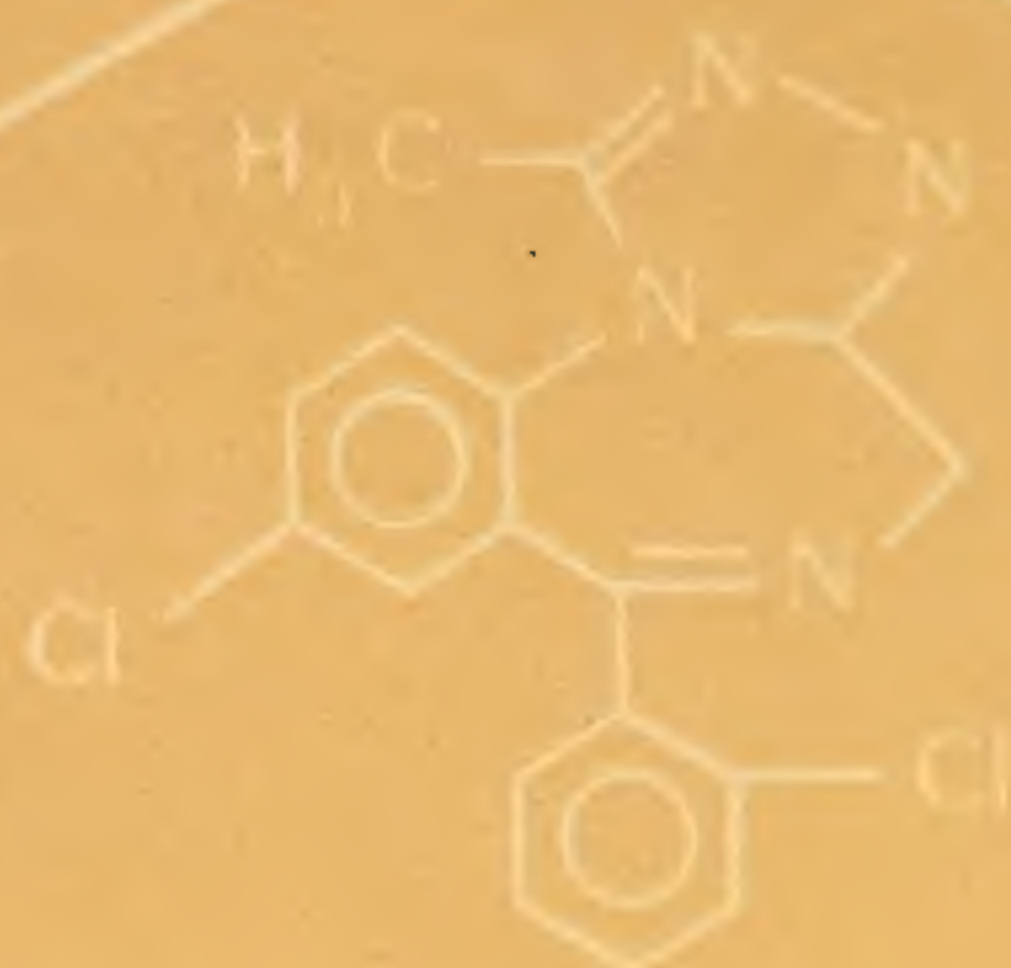
Кетазолам



Пиназепам



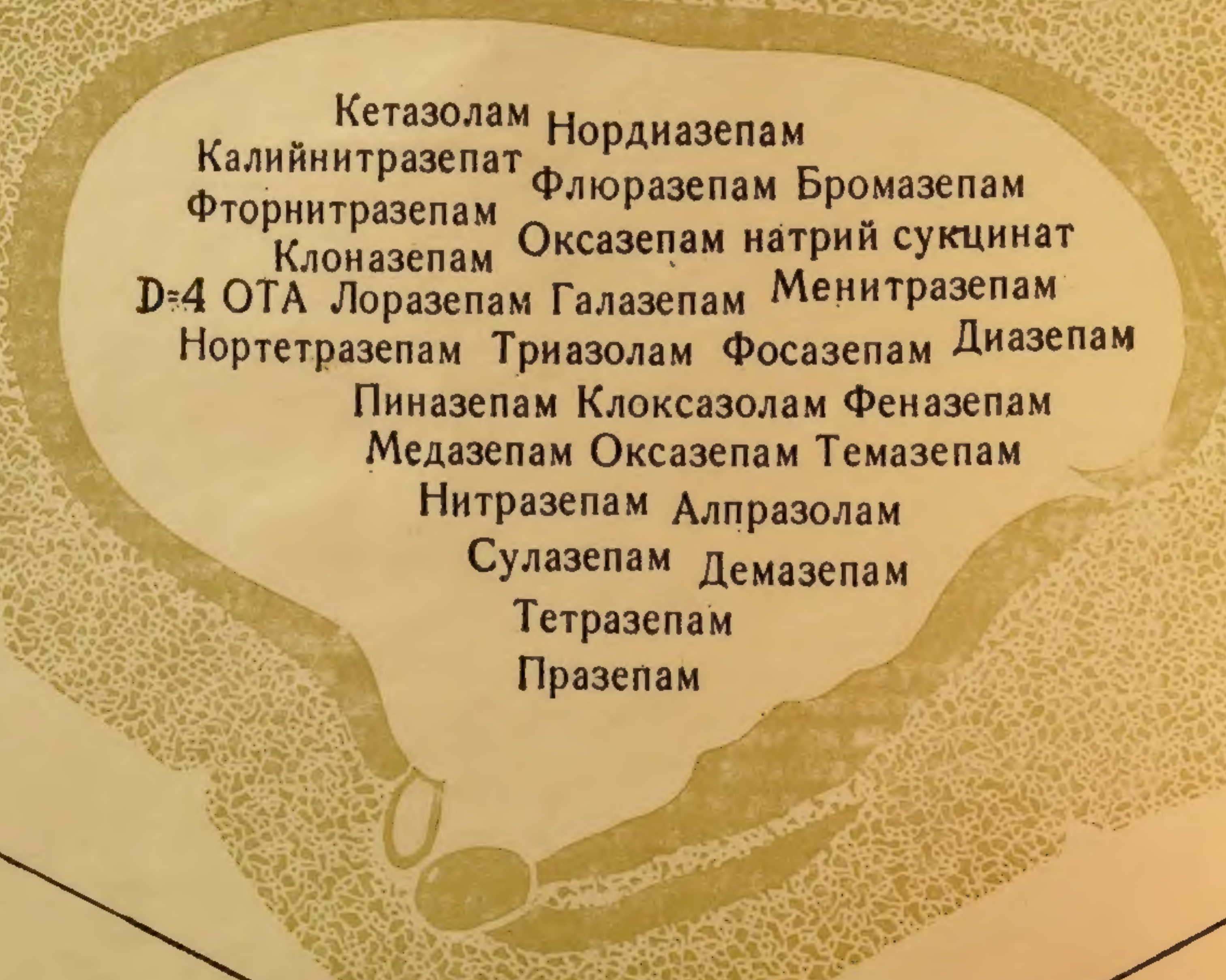
Нитразепам



Триазолам


ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

**А. В. БОГАТСКИЙ
С. А. АНДРОНАТИ
Н. Я. ГОЛОВЕНКО**



Кетазолам Нордиазепам
Калийнитразепат Флюразепам Бромазепам
Фторнитразепам Оксазепам натрий сукцинат
Клоназепам D-4 ОТА Лоразепам Галазепам Менитразепам
Нортетразепам Триазолам Фосазепам Диазепам
Пиназепам Клоксазолам Феназепам
Медазепам Оксазепам Темазепам
Нитразепам Алпразолам
Сулазепам Демазепам
Тетразепам
Празепам

Транквилизаторы



**1,4-
БЕНЗДИАЗЕПИНЫ
И РОДСТВЕННЫЕ
СТРУКТУРЫ**

КИЕВ «НАУКОВА ДУМКА» 1980

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Глава 1	
УСПЕХИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
Классификация психотропных препаратов	8
Некоторые теоретические обобщения	25
Список литературы	28
Глава 2	
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	30
Краткая история развития химии 1,4-бенздиазепинов	30
3Н-1,4-Бенздиазепины	34
1Н-1,4-Бенздиазепины	37
5Н-1,4-Бенздиазепины	38
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины	38
3,4-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины	48
1,2-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины	49
4,5-Дигидро-1Н-1,4-бенздиазепины	50
Список литературы	61
Глава 3	
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ С АННЕЛИРОВАННЫМИ ЦИКЛАМИ	66
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 1,2 гетероциклами	66
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 2,3 гетероциклами	71
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 3,4 гетероциклами	74
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 4,5 гетероциклами	75
1,4-Бенздиазепины с пери-аннелированными гетероциклами	79
Список литературы	81
Глава 4	
СТЕРЕОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	84
Пространственная форма	84
Внутримолекулярная подвижность	90
Хиральные 1,4-бенздиазепины	98
Список литературы	99

Глава 5

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИА- ЗЕПИНОВ	101
Дипольные моменты	101
Липофильность	103
Инфракрасные спектры	105
Ультрафиолетовые спектры	107
Спектры ПМР	108
Масс-спектры	110
Список литературы	112

Глава 6

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	114
Кислотно-основные свойства	114
Гидролиз и аминлиз	116
Ацилирование	121
Алкилирование и алкоксилирование	125
Окисление	128
Восстановление	131
Нитрование	138
Галогенирование	139
Нитрозирование и аминирование	142
Оксимирование	144
Замещение атома кислорода бенздиазепинов на серу	144
Реакции конденсации по метиленовой группе	146
Конденсация тетрагидро-1,4-бенздиазепинов с альдегидами	148
Раскрытие диазепинового кольца 1-сульфамидо-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенз- диазепинов	148
Образование координационных соединений и аддуктов	148
Перегруппировки и изомеризации	150
Список литературы	155

Глава 7

БИОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	160
Хлордиазепоксид	160
Диазепам	164
Метаболизм и распределение аналогов диазепама	184
Оксазепам	189
Лоразепам	193
Флуразепам	195
Бромазепам	197
Триазолобенздиазепины	199
Препараты, содержащие нитрогруппу в положении 7 бенздиазепинового кольца	201
Феназепам	208
Стереоспецифичность метаболизма хиральных 1,4-бенздиазепинов	217
Аналитические методы исследования метаболизма 1,4-бенздиазепинов	219
Связывание 1,4-бенздиазепинов белками плазмы крови	230
Список литературы	239

Глава 8

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	248
Список литературы	267

Глава 9
СВЯЗЬ МЕЖ-
СВЯЗЬ 1,4-БЕ-
Эмпирические
Применение
ность в ряду
Список лит

Глава 9

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	270
Эмпирические корреляции между структурой и активностью 1,4-бенздиазепинов	270
Применение математических методов в изучении связи структура — активность в ряду производных 1,4-бенздиазепина	273
Список литературы	275

Транквилизаторы (1,4-Бенздиазепины и родственные структуры) / Богатский А. В., Андронати С. А., Головенко Н. Я. — Киев : Наук. думка, 1980. — 280 с.

Транквилизаторы — эффективные успокаивающие препараты, находящие широкое применение в медицине. Такие препараты, как мепробамат, либриум (элениум), валиум (седуксен), оксазепам (тазепам), могадон (эуноктин) и другие, используются для лечения психоневрологических расстройств, неврозов, эпилепсии, а также в хирургии, акушерстве, гинекологии и прочих областях медицины для премедикации. Многие транквилизирующие средства используются в животноводстве для повышения его продуктивности.

Большинство транквилизаторов является производными 1,4-бенздиазепинов и родственных им систем. В монографии изложены основные вопросы химии, биотрансформации и фармакокинетики транквилизаторов, значительную часть которых составляют оригинальные данные, полученные авторами.

Рассчитана на исследователей, работающих в области химии физиологически активных веществ, биоорганической химии, молекулярной биологии, фармакологии, врачей-клиницистов, а также преподавателей, аспирантов и студентов химических, биохимических, фармацевтических, фармакологических и медицинских факультетов вузов.

Ил. 11. Табл. 32. Библиогр. в конце глав.

Ответственный редактор **В. П. КУХАРЬ**

Рецензенты **Л. А. АЛЕКСЕЕВА, А. И. ГРЕНЬ**

Редакция химической литературы

Б $\frac{20504-325}{M221 (04)-80}$ 455-80. 4108000000

© Издательство «Наукова думка», 1980

ПРЕДИСЛОВИЕ

Охрана здоровья

находящимся в состоянии

ния нервной системы

ная задача. В настоящее

ба с болезнями

биологических

ние все более

В нашей стране

средств этого типа

згромаждения новой

Пятидесятые

гии. Именно в эти го

люцинизировать де

в клинику нервно-по

и других психофарма

ние, чем открытие су

нов. Интерес к психо

ральную нервную сис

прежде всего связан

тие различных пар

тоя на организм чело

всех видов и неврозов.

Наиболее широко

валязаторы (ранее на

ши, транквилизатор

верного поколения

используются более эффе

ние время хлоридна

самым (седуксен)

аспект, феномен

ПРЕДИСЛОВИЕ

Охрана здоровья человека, медицинская помощь практически здоровым, но находящимся в состоянии нервного переутомления людям с целью предупреждения нервно-психических расстройств и других заболеваний — благородная и важная задача. В нашей стране ее решению уделяется очень большое внимание. Борьба с болезнями нервной системы определена как одна из важнейших медико-биологических проблем. Исследования в этой области направлены на создание все более эффективных и безопасных психофармакологических препаратов. В нашей стране работы, посвященные созданию и изучению лекарственных средств этого типа, успешно проводятся во многих научных центрах с момента зарождения новой области медицинской науки — психофармакологии.

Пятидесятые годы XX века принято считать началом эры психофармакологии. Именно в эти годы появились психотропные медикаменты, призванные революционизировать лечение психически больных. Появление и быстрое внедрение в клинику нервно-психических расстройств аминазина, мепробамата, резерпина и других психофармакологических средств имело для медицины не меньшее значение, чем открытие сульфамидных препаратов, антибиотиков, витаминов и гормонов. Интерес к психоактивным соединениям, т. е. веществам, действующим на центральную нервную систему (ЦНС) человека и животных, непрерывно растет, что прежде всего связано с необходимостью создания эффективных медикаментов против различных нарушений деятельности ЦНС. Изучение действия таких препаратов на организм человека и животных помогает приблизиться к познанию природы психозов и неврозов.

Наиболее употребляемыми в медицинской практике препаратами являются транквилизаторы (ранее называвшиеся малыми транквилизаторами в отличие от больших транквилизаторов, ныне именуемых нейролептиками). Транквилизаторы первого поколения (мефенезин, мепробамат и др.) с начала 60-х годов начали вытесняться более эффективными препаратами ряда 1,4-бенздиазепинов. В настоящее время хлордиазепоксид (либриум, элениум), диазепам (валиум, седуксен), оксазепам (адумбран, тазепам), нитразепам (могадон, эуноктин), клоназепам, лоразепам, феназепам и другие производные 1,4-бенздиазепина занимают ведущее по-

ложение в арсенале транквилизирующих средств. Более того, за сравнительно короткий срок препараты 1,4-бенздиазепаинового ряда во многих странах мира стали одними из самых распространенных лекарственных средств. Достаточно указать на то, что ежегодное потребление только либриума и валиума в капиталистическом мире составляет около 50 миллиардов таблеток стоимостью в 2 миллиарда долларов. По числу выписываемых на них рецептов 1,4-бенздиазепаиновые транквилизаторы занимают сейчас второе место после аспирина среди всех лекарственных препаратов.

Распространение транквилизаторов объясняется весьма широкой сферой их использования не только при лечении нервно-психических расстройств, но и в хирургии, акушерстве, гинекологии, педиатрии и других областях медицины ■ качестве вспомогательных средств. Применение транквилизаторов в животноводстве позволяет значительно повысить его продуктивность.

Отечественные монографии, описывающие химию транквилизаторов 1,4-бенздиазепаинового ряда, отсутствуют, а имеющиеся ■ мировой литературе работы посвящены в основном фармакологии, биохимии, клинике некоторых препаратов данного класса. В настоящей монографии изложены вопросы химии и биотрансформации 1,4-бенздиазепинов и соединений родственных классов, проявляющих свойства транквилизаторов. Не будучи специалистами в области фармакологии и психиатрии, авторы ограничились лишь краткой характеристикой фармакологических свойств препаратов и их применения в медицине.

Большое внимание уделяется результатам исследований, выполненных совместно с сотрудниками Физико-химического института АН УССР, Одесского государственного университета им. И. И. Мечникова, Научно-исследовательского института фармакологии АМН СССР и других научно-исследовательских учреждений и вузов. Особенно плодотворным было сотрудничество с лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии АМН СССР.

Авторы выражают искреннюю признательность коллегам и студентам, принимавшим участие в этих работах, а также Л. Н. Якубовской и С. Г. Соболевой за помощь при подготовке рукописи.

В последние
менение спе
пазона дейст
устранения
ляции нервн
ления — пси
биологов, фа
тов, как и
происходит б

Проблемы
синтез и ме
изменений, в
человека; соз
никать в сущ
логических и
собов борьб
ственных пр
понять, что
мическая и
ставной част

За послед
нии перечис
количество п
диапазона. Е
о механизме
процессов де
дает первые,
нозе психот
тоды лечени
нило характ
позволило
тых, разраб
тельно здоро
тывающим у

УСПЕХИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последние 25 лет начинается и все стремительнее развивается применение специальных химических препаратов определенного диапазона действия для лечения психических заболеваний, а также для устранения отрицательных эмоций, стрессовых состояний и стимуляции нервной деятельности. Развитие нового научного направления — психофармакологии, которое объединяет усилия химиков, биологов, фармакологов, нейрофизиологов и психиатров-клиницистов, как и других направлений, возникающих на стыке наук, происходит быстро и успешно.

Проблемы, которые решает психофармакология, следующие: синтез и механизм действия психотропных препаратов; изучение изменений, вызываемых психотропными препаратами в организме человека; создание экспериментальных моделей, позволяющих проникать в сущность деятельности нервной системы человека и патологических изменений этой деятельности с целью определения способов борьбы с патологиями и целенаправленного синтеза лекарственных препаратов с необходимым комплексом свойств. Нетрудно понять, что в рассматриваемом аспекте психофармакология (химическая или молекулярная психофармакология) является составной частью физико-химической биологии.

За последние годы достигнуты определенные успехи при решении перечисленных проблем. Во-первых, получено значительное количество психотропных препаратов различного терапевтического диапазона. Во-вторых, имеется довольно обширная информация о механизме их действия и метаболизме, что наряду с изучением процессов деятельности нервной системы на молекулярном уровне дает первые, но обнадеживающие данные о моделировании и прогнозе психотропных средств. В-третьих, разработаны успешные методы лечения реактивных состояний, что коренным образом изменило характер психиатрических клиник и психиатрической помощи, позволило разработать профилактические мероприятия. В-четвертых, разработаны методы оказания существенной помощи сравнительно здоровым людям, попадающим в стрессовые ситуации, испытывающим усталость, переутомление.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Факты говорят о том, что особенно быстро развиваются исследования в области химической (молекулярной) психофармакологии в последние пять — семь лет. Наряду с увеличением объема информации характерной чертой исследований последних лет является стремление к определенному обобщению фактов, разработке теоретических моделей. Экспериментальные работы с каждым годом охватывают все больший круг органических соединений, обладающих психотропной активностью, в связи с чем классификация указанных препаратов по типу действия постоянно изменяется и совершенствуется. Ниже представлена одна из признанных в настоящее время классификаций психотропных средств:

Общие анестетики	Диэтиловый эфир, фторотан, тиопентал натрий, хлороформ, циклопропан
Снотворные	Хлоралгидрат, барбитураты, производные пиридина, пиперидина, 1,4-бенздиазепинов
Анальгетики наркотические	Алкалоиды опия, промедол, фентанил, фенадон
Нейролептики	Фенотиазины, бутирофеноны, алкалоиды раувольфии, тиоксантены, карболины, бензохинолизины, дибензотиепины, бульбокапнин
Транквилизаторы	Производные дифенилметана, карбинолов, гликолей, глицеринов; 1,4-бенздиазепины и родственные структуры; 1,5-бенздиазепины; 2,3-бенздиазепины; производные оксазина, тиазола, диоксолана, хинуклидина, γ -аминомасляной кислоты
Антидепрессанты (тимолептики и ингибиторы моноаминоксидазы)	Би-, три- и тетрациклические структуры, производные гидразина, циклопропиламина, пропаргил-амина, морфолина
Психостимуляторы	Амфетамины, эфиры и амиды арилоксикислот, производные сиднонимина, пиперидина, пиримидина, пурина, пиперазина, тиазолидина, диазепина, пирролидона и индола
Аналептики	Коразол, кордиамин, бемебрид, камфора, стрихнин, анабазин
Психодизлептики	Каннабиноиды, производные фенилэтиламина, индола, β -карболина, лизергиновой кислоты

При рассмотрении отдельных групп психотропных препаратов картина быстрого и все более широкого вовлечения новых типов органических веществ в арсенал психофармакологических средств становится еще нагляднее.

Нейролептики. Если в 50-е годы применялись только фенотиазины и алкалоиды раувольфии (или их синтетические аналоги), то теперь число органических веществ, вызывающих нейролептический синдром, значительно увеличилось (табл. 1). И хотя фенотиа-

зины продолжают и сейчас занимать ведущее место в этой группе психотропных препаратов ввиду их высокой активности и сравнительно невысокой токсичности, бутирофеноны все более конкурируют с ними [1, 3].

В рядах фенотиазинов и бутирофенонов продолжается поиск новых нейролептиков (например, сульфамидные производные фенотиазинов, ленперон и др.). Наряду с этим резерпин и подобные ему вещества практически вышли из употребления как нейролептики и нашли другие области применения. Интересные препараты типа нейролептиков найдены в рядах тиоксантенов, карболинов, хинолизинов и т. д. [3].

Транквилизаторы. Настоящая монография посвящена транквилизаторам ряда 1,4-бенздиазепинов и родственных систем.

К транквилизаторам относят большое количество типов и классов веществ (табл. 2), но 1,4-бенздиазепины остаются непревзойденными по активности, спектру терапевтического действия и малой токсичности. Более того, с каждым годом открываются новые аспекты их биологического действия и синтезируются оригинальные и все более активные препараты [2—4].

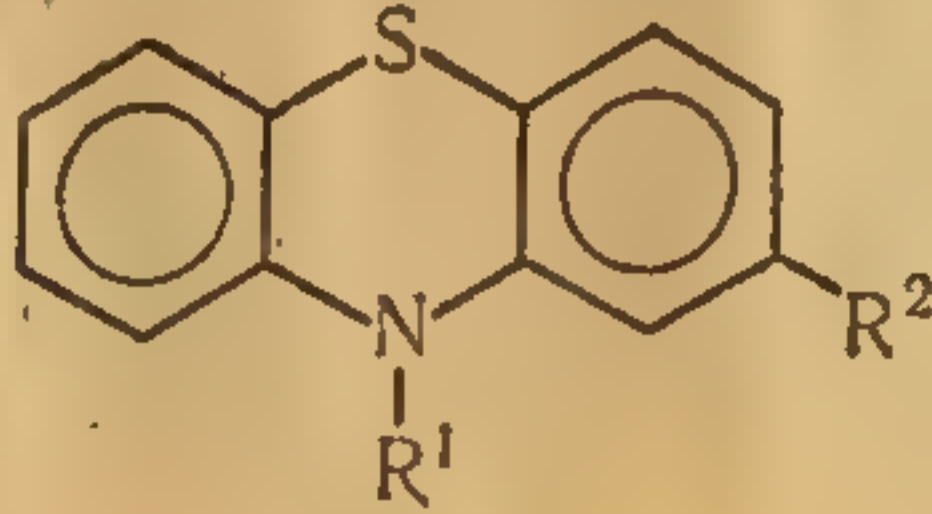
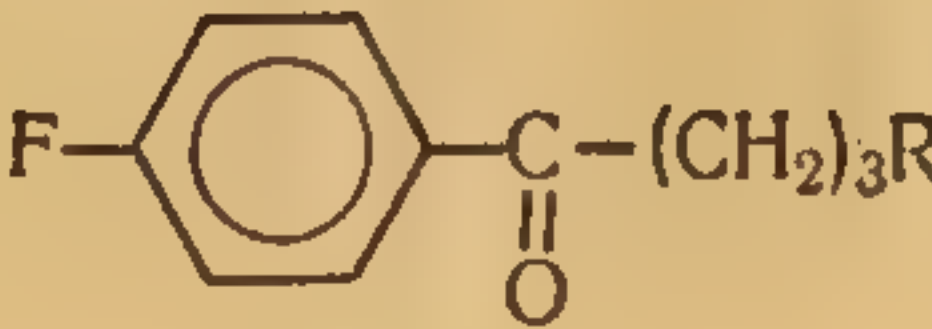
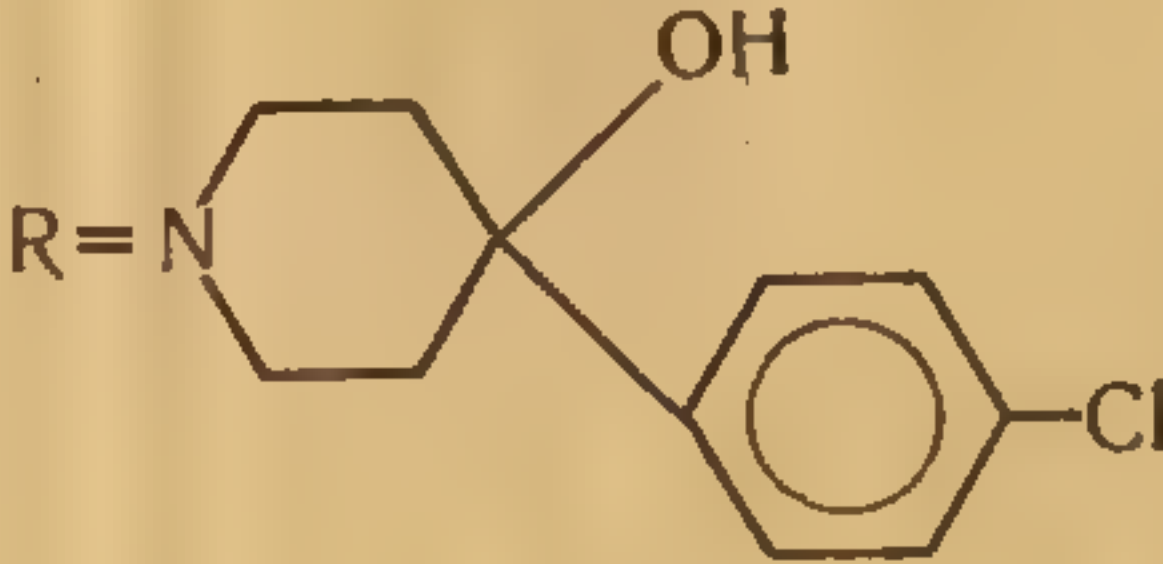
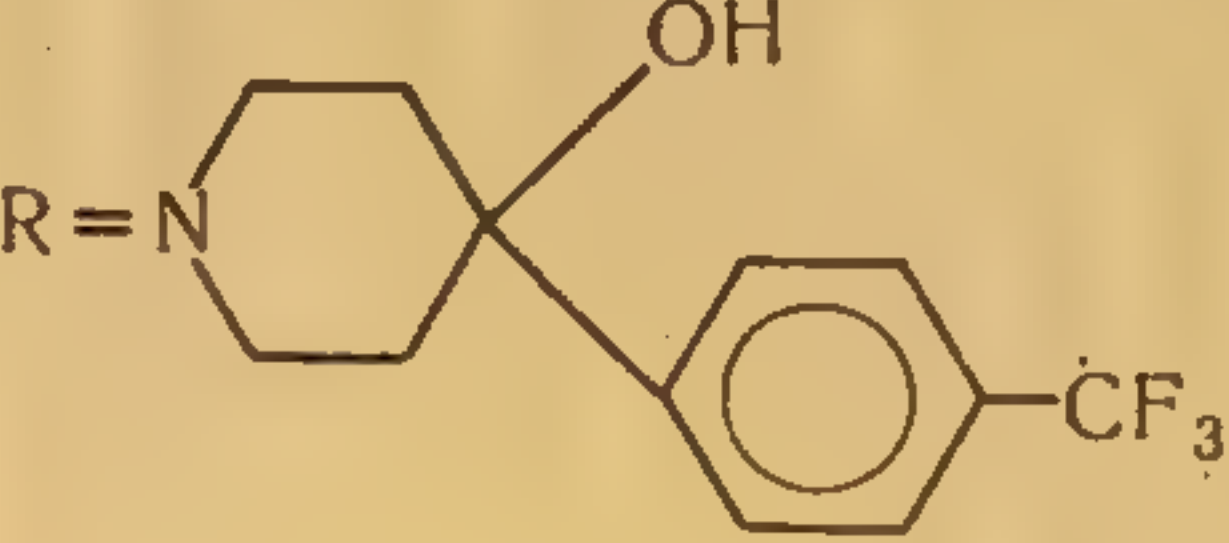
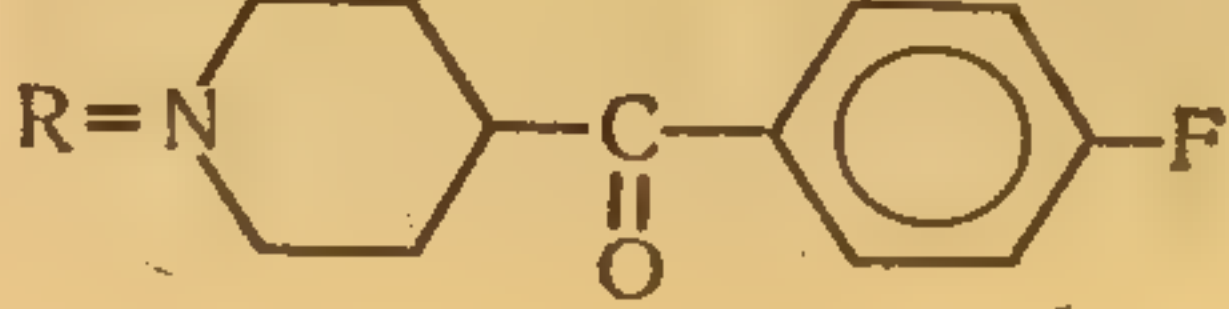
Известно, что активность транквилизаторов увеличивается почти на два порядка при переходе от производных 1,3-диола к производным 1,4-бенздиазепинов. В настоящее время в рассматриваемом ряду найдены новые высокоактивные соединения, что позволило повысить активность еще на один-два порядка (феназепам, лоразепам). Следует отметить весьма незначительную токсичность веществ: ED_{50} и LD_{50} отличаются на три — пять порядков.

К новым классам веществ, изучаемых в качестве транквилизаторов, относятся производные 1,5-бенздиазепинов, 2,3-бенздиазепинов [3], 1,4-бенздиазепинов с аннелированными гетероциклами [6], тиенотриазепинов и других изостеров 1,4-бенздиазепинов [3]. Значительный интерес представляют производные дибензбидиклонона — тацитин и людомил, а также производное тетраазабидиклооктана — мебикар.

Антидепрессанты. Основные типы применяемых в настоящее время антидепрессантов представлены в табл. 3 [3]. Аминоацилированные фенотиазины, по-видимому, вследствие изменения геометрии и электронной структуры молекул относятся уже не к нейролептикам, а к антидепрессантам. К антидепрессантам наряду с гетероциклическими относятся карбоциклические соединения. Это подчеркивает ошибочность мнения о том, что лишь гетероциклы интересны для психофармакологии.

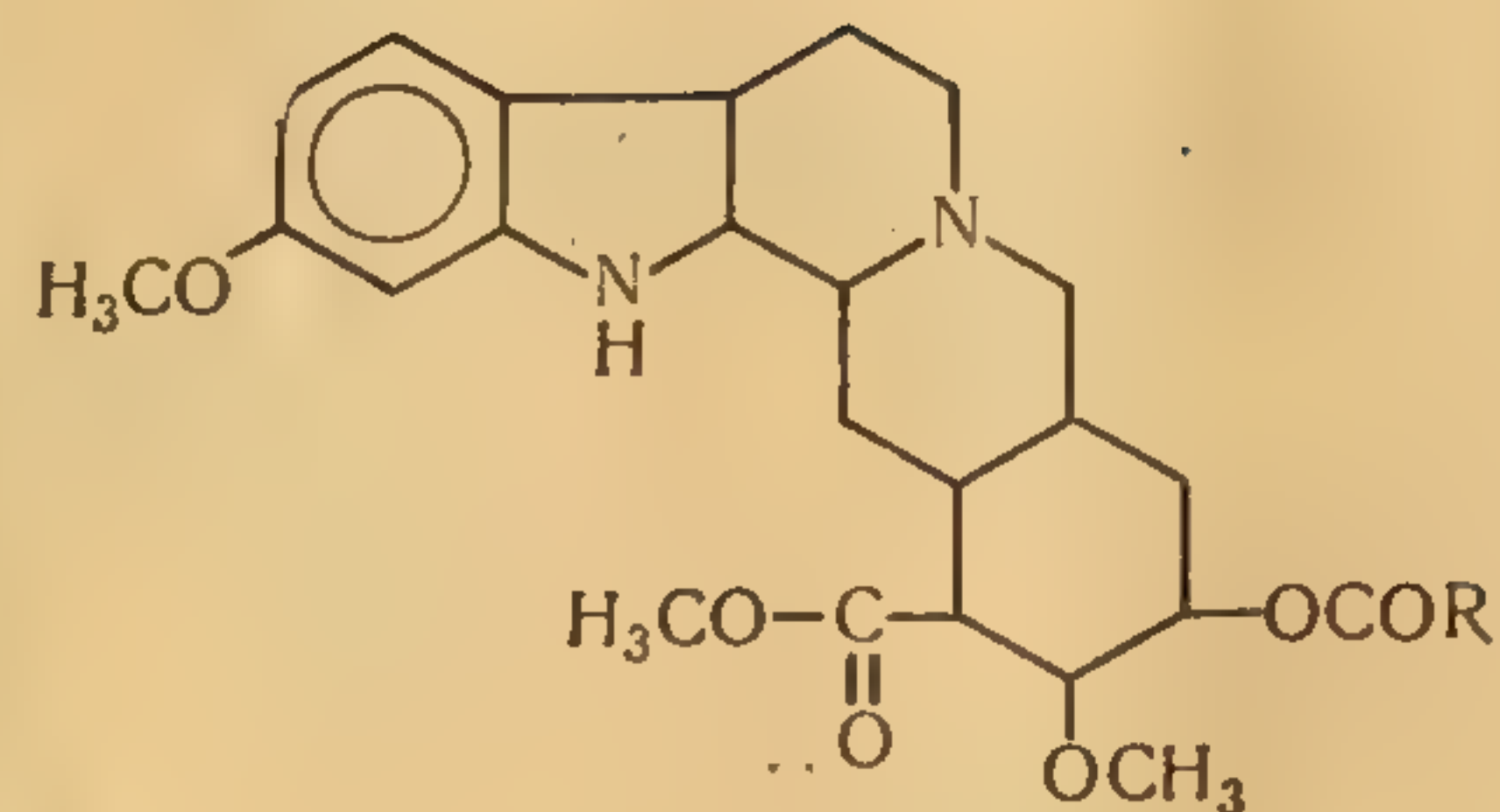
Психостимуляторы. В табл. 4 представлены важнейшие типы психостимуляторов. Следует отметить, что химия психостимуляторов развивается очень быстро. В течение долгого времени к этой группе относили в основном фенилалкиламины [1]. Но при использовании этих веществ быстро наступает привыкание, в связи с чем они подобны наркотикам и их применение ограничено во многих странах, в том числе и в СССР.

Таблица 1. Нейролептики

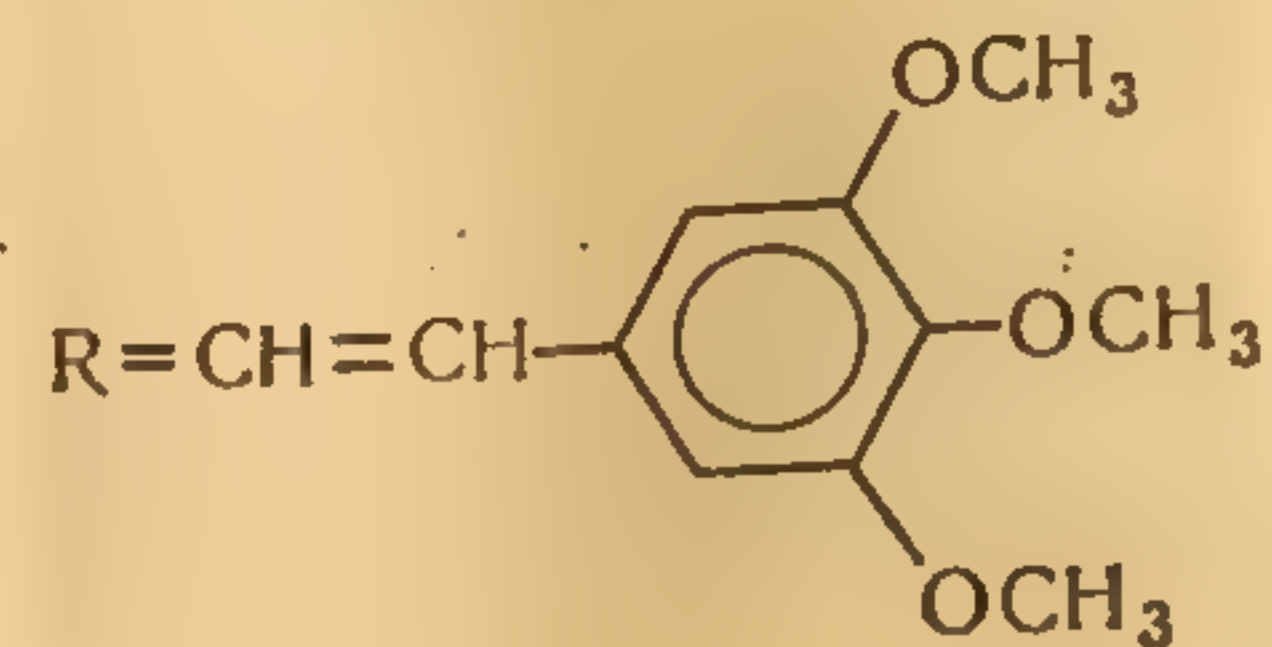
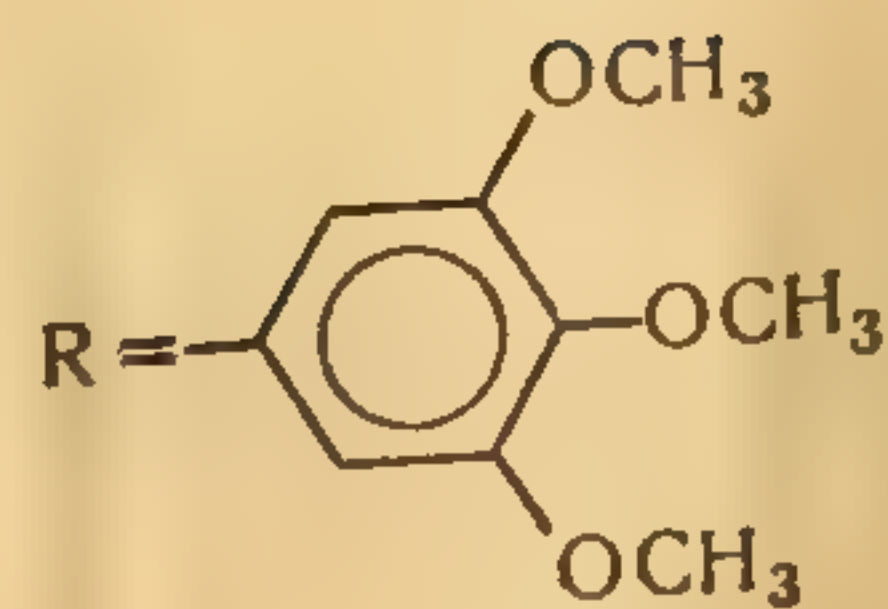
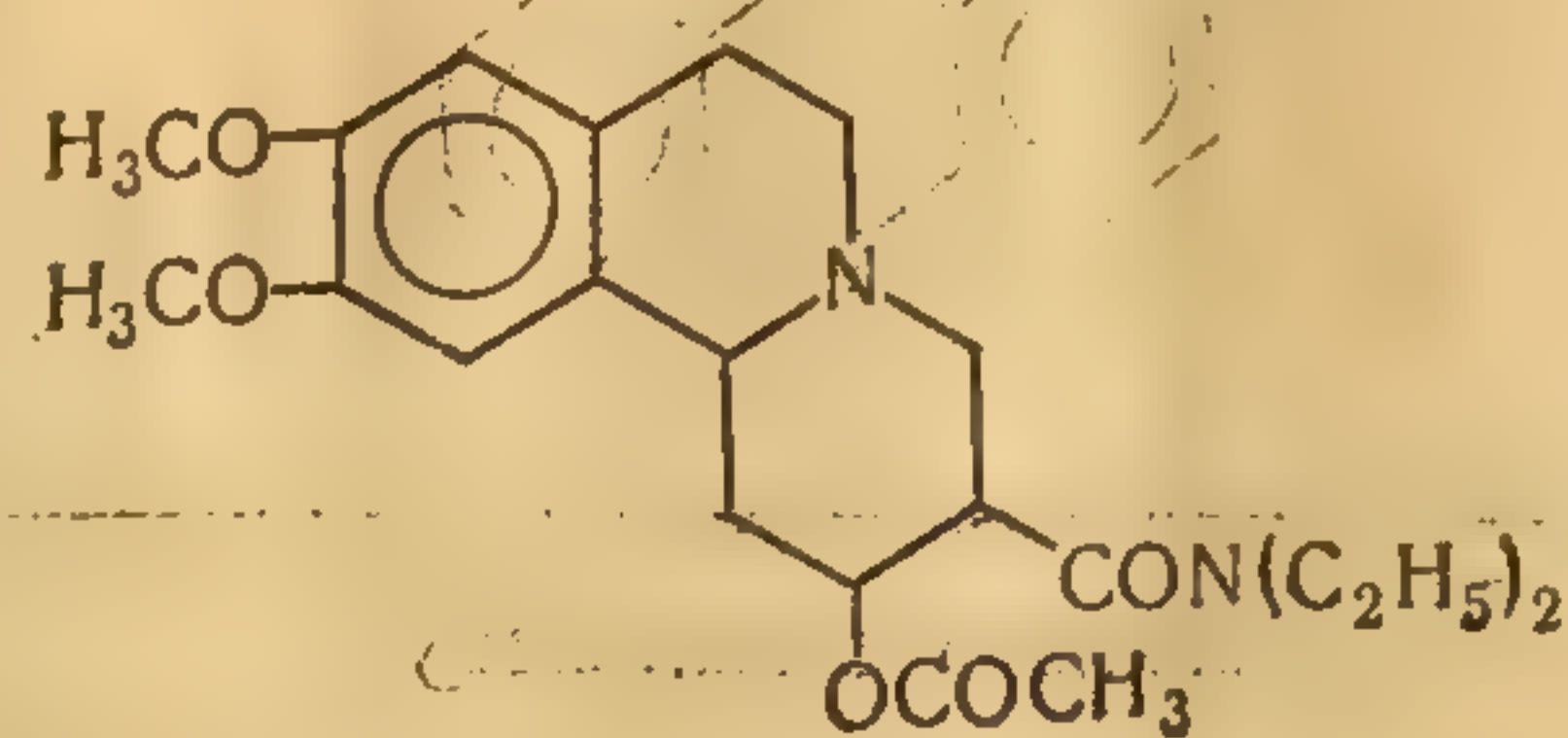
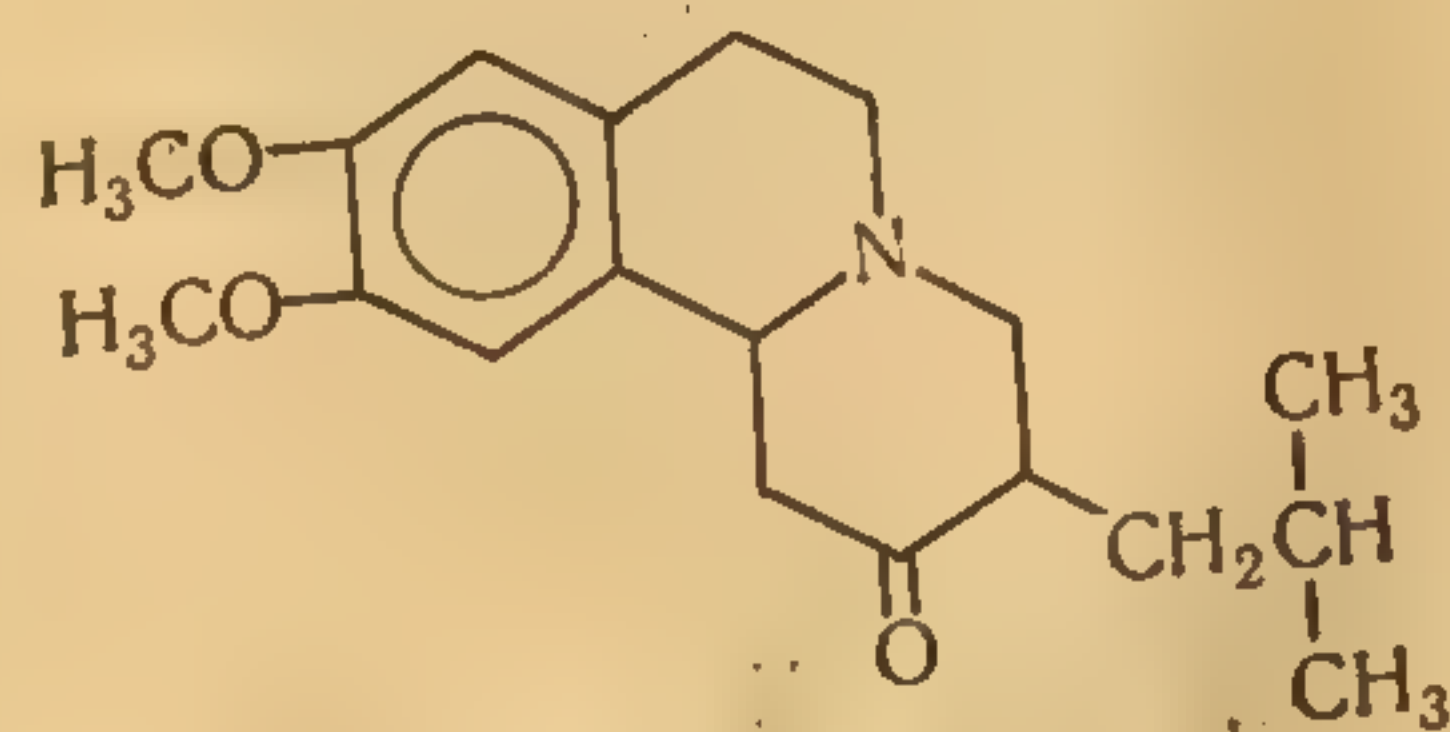
Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Фенотиазины		$R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2, R^2 = \text{Cl}$	Аминазин
		$R^1 = (\text{CH}_2)_3 - \text{N} \text{ (ring) } - \text{CH}_3, R^2 = \text{Cl}$	Метеразин
		$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3) \text{ (ring) }, R^2 = \text{SCH}_3$	Тиоридазин
		$R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{N} \text{ (ring) } - \text{CH}_3, R^2 = \text{CF}_3$	Трифтазин
Бутирофеноны			Галоперидол
			Триперидол
			Ленперон



Алкалоиды
раувольфии
змеиной



Бензохиноли-
зины



Резерпин

Ресцинамин

Тетрабенз-
азин

Бензхинамид

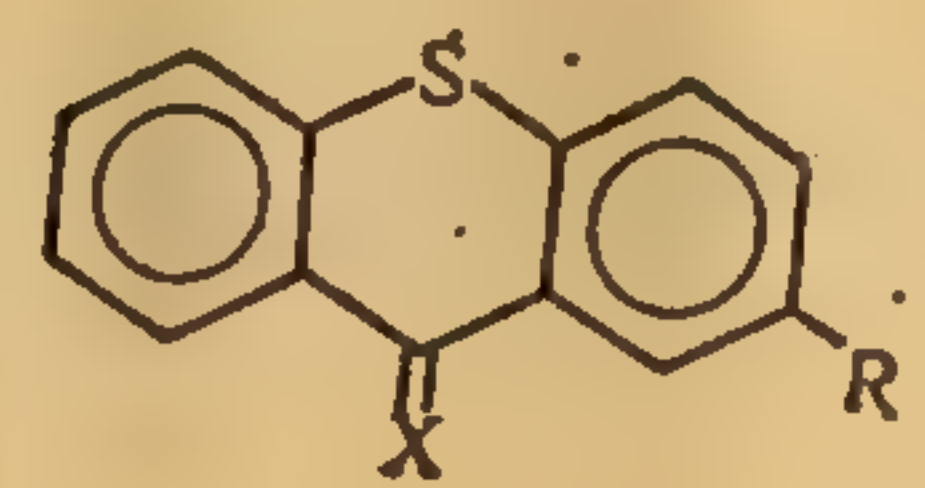
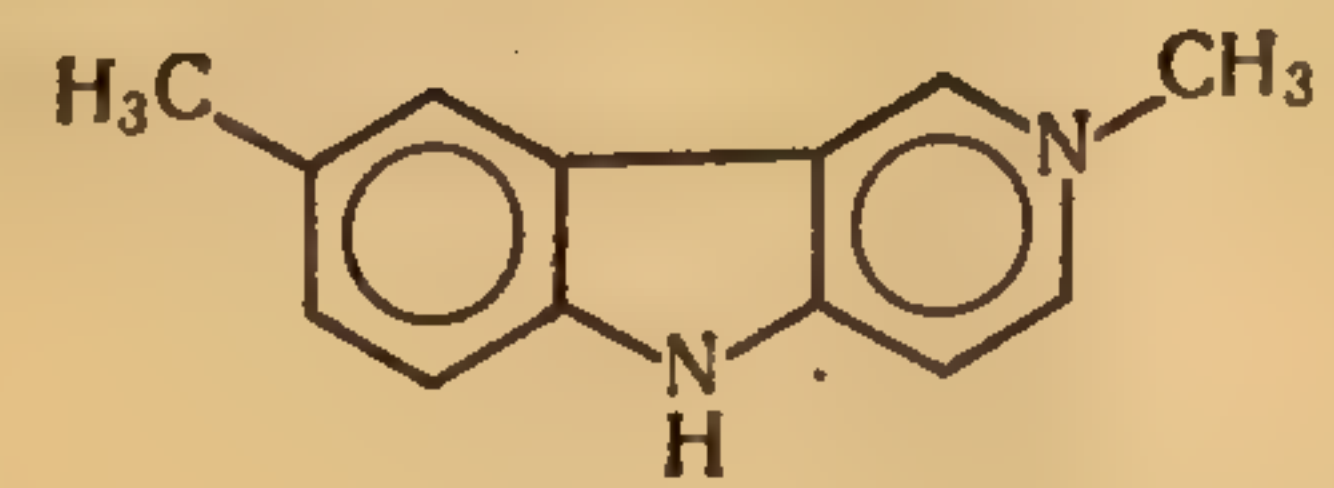
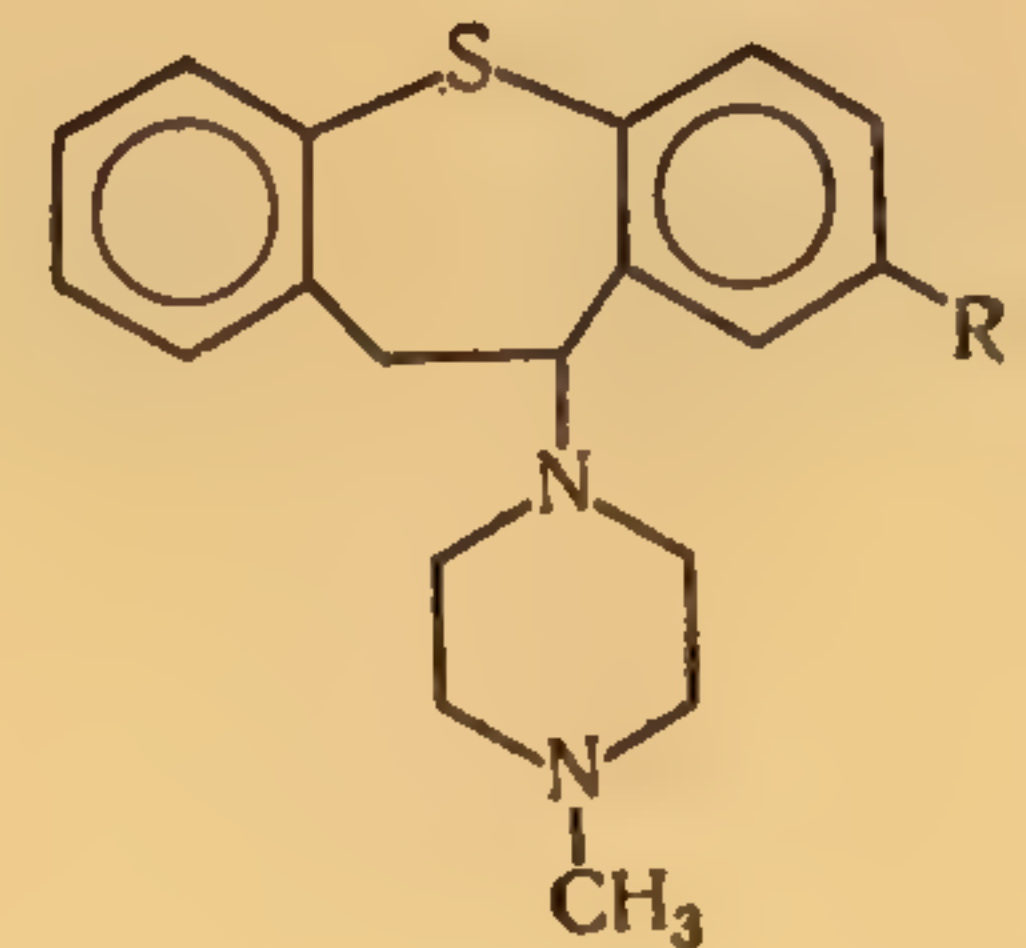
Класс и тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Тиоксантены		$X=CH(CH_2)_2N(CH_3)_2, R=Cl$ $X=CH(CH_2)_2-N(CH_2)_4-N(CH_2)_2OH, R=CF_3$	Хлорпротиксен Флупентиксол
Карболины		—	Карбидин
Дибенз[b, f]-тиепины		$R=Cl$ $R=H$	Октоклотепин Пиратиепин

Таблица 2. Транквилизаторы


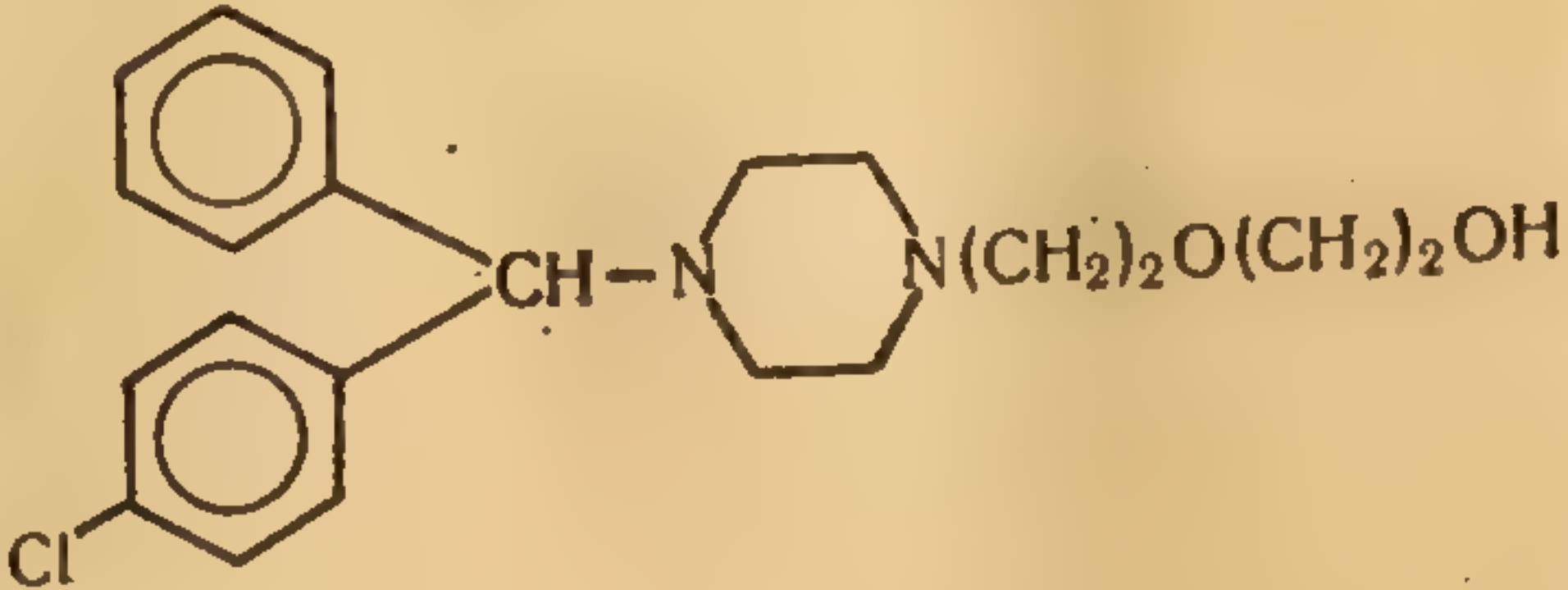
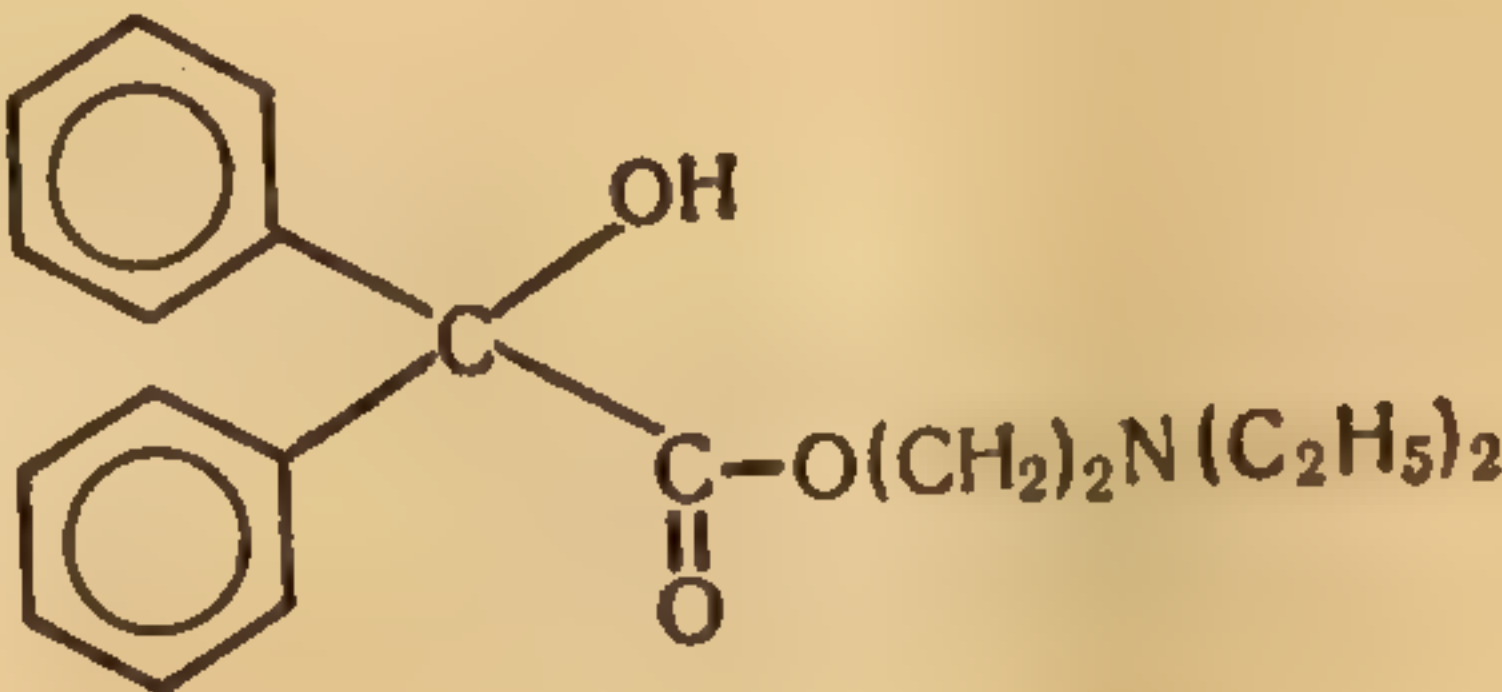
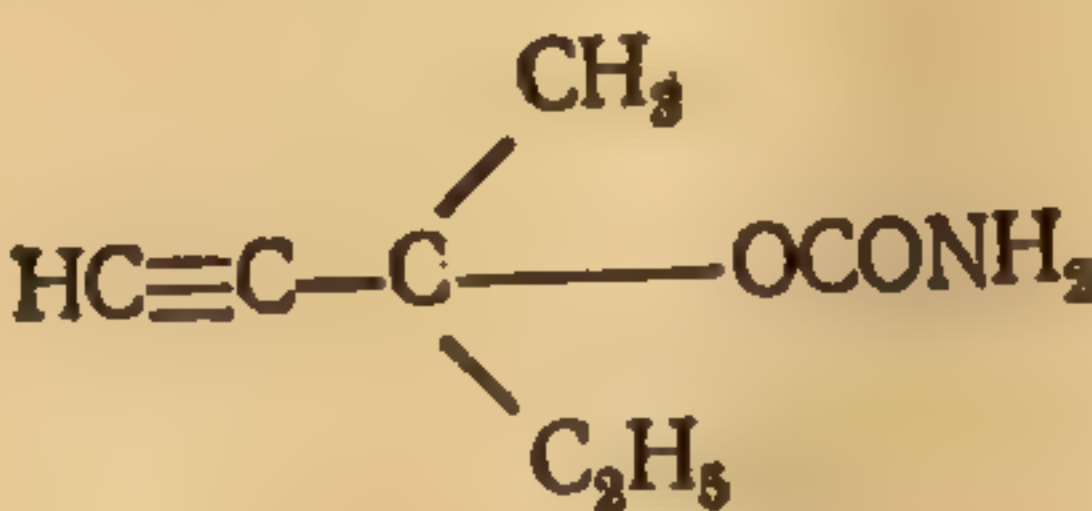
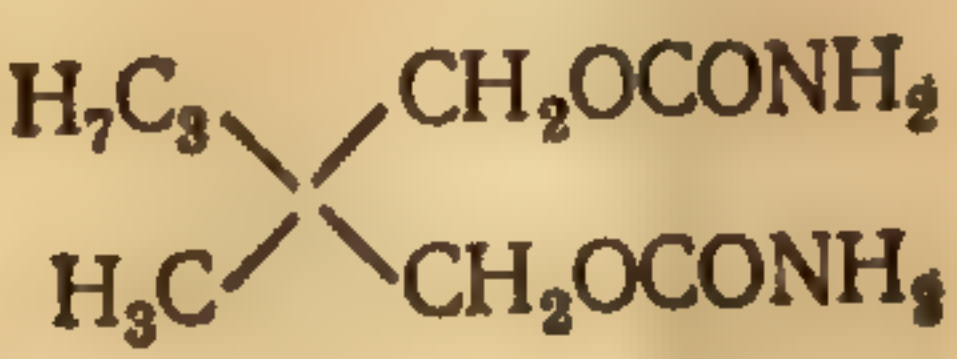
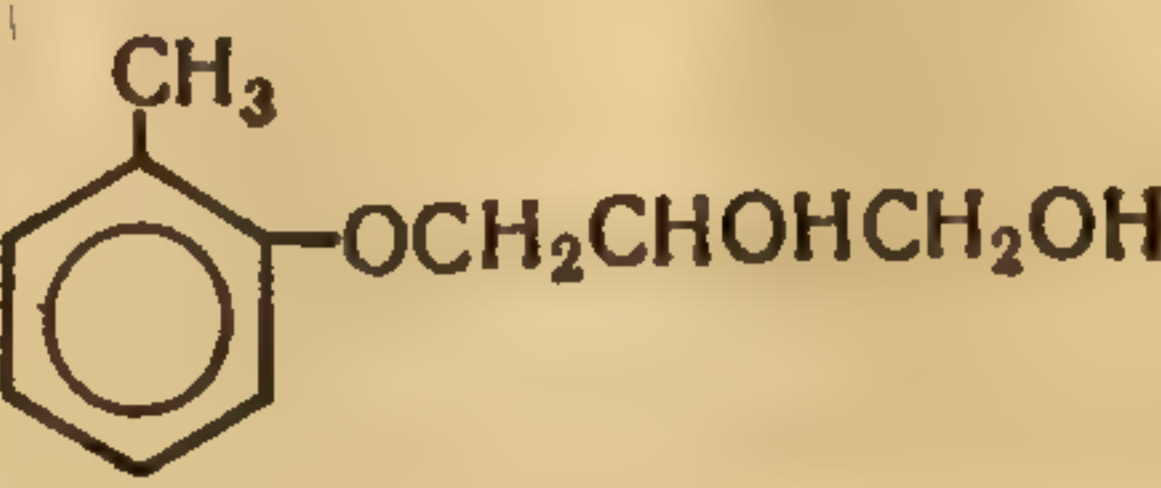
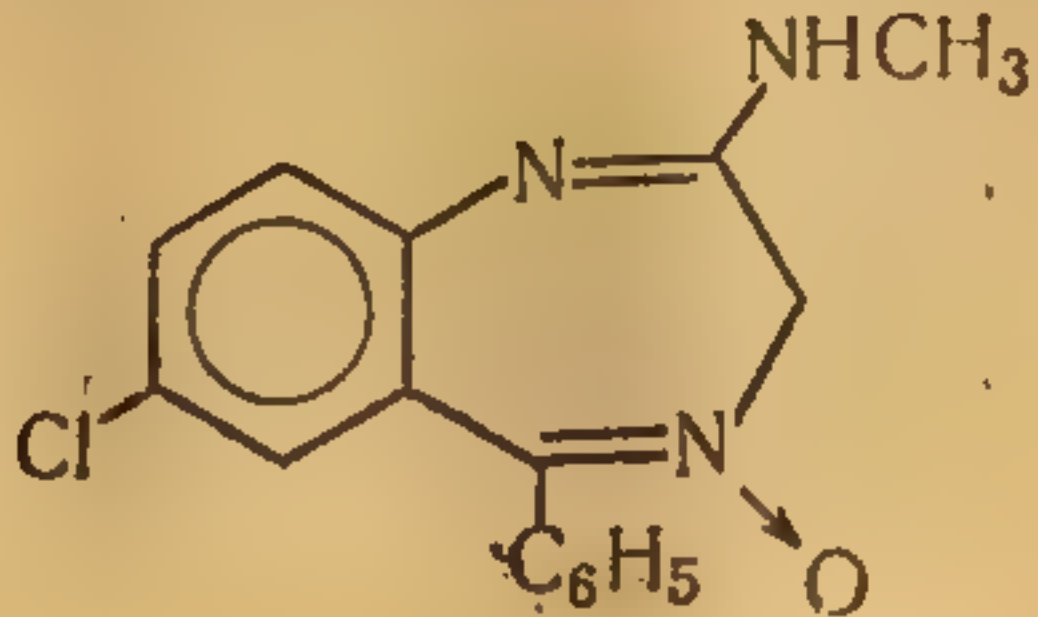
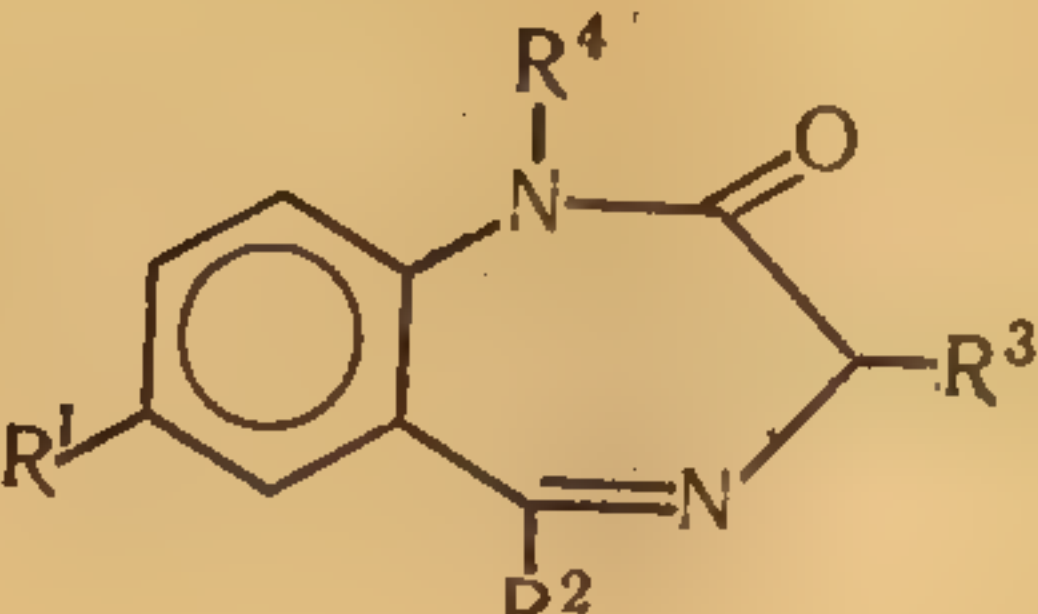
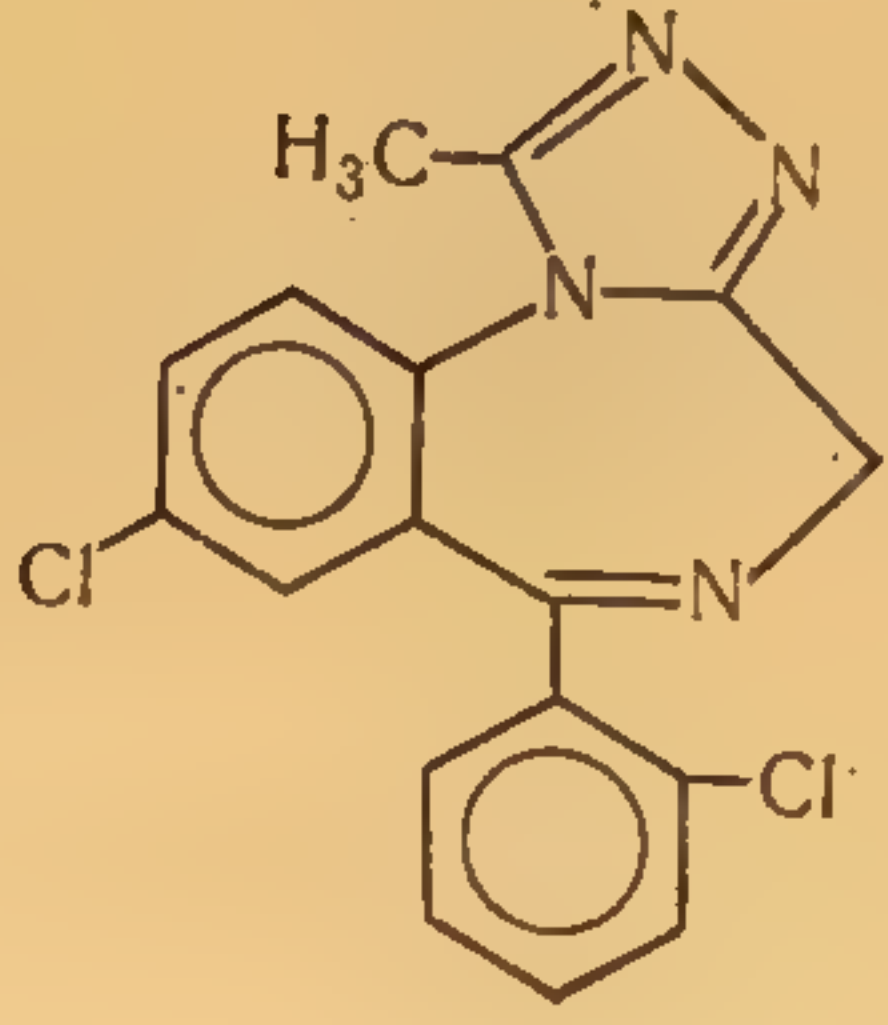
Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Производные дифенилметана			

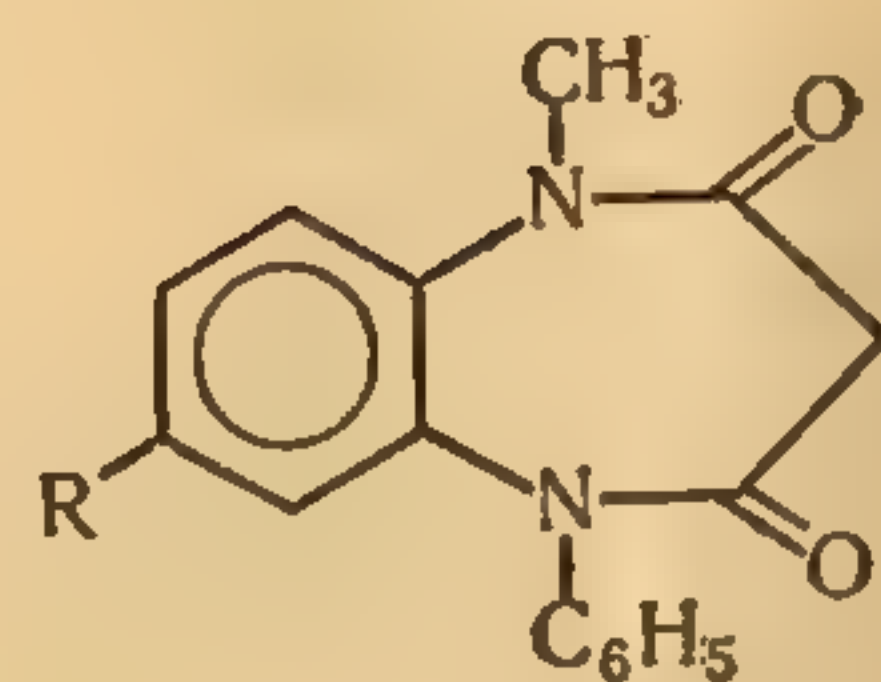
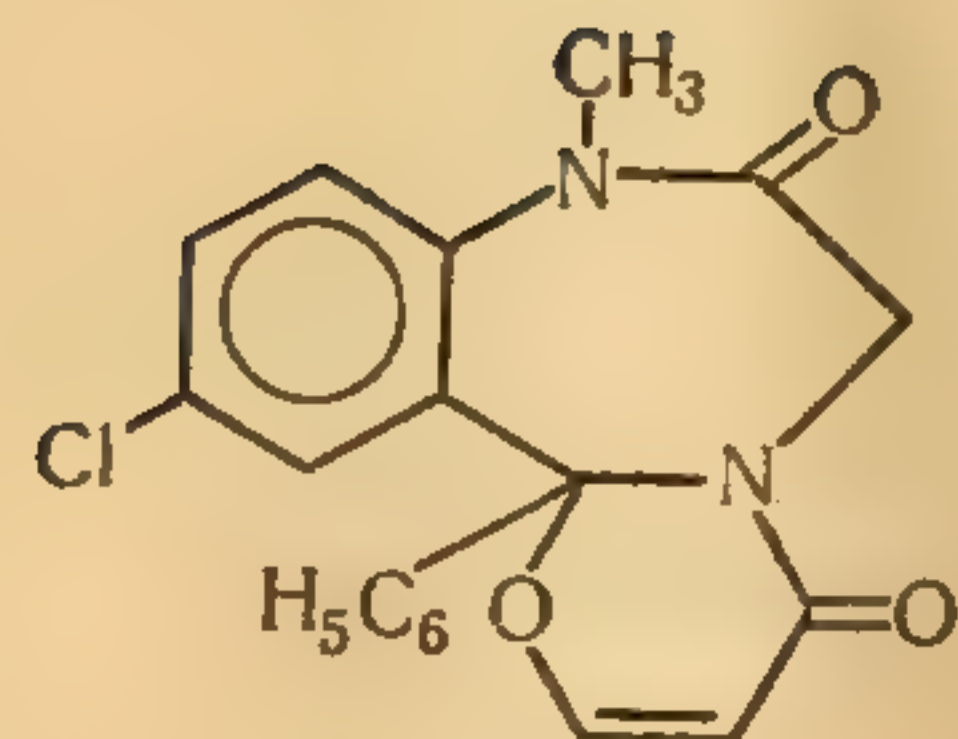
Таблица 2. Транквилизаторы

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Производные дифенилметана	 	—	Гидроксизин
Производные карбинола		—	Метил пенти- нол
Производные гликолей		—	Мепробамат
Производные глицерина		—	Мефенезин

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
1,4-Бенздиазепины и родственные структуры		—	Хлордиазепоксид
		$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3$ $R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^3 = R^4 = \text{H}$ $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$ $R^1 = \text{Cl}, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$ $R^1 = \text{Br}, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^3 = R^4 = \text{H}$	Диазепам Нитразепам Оксазепам Лоразепам Феназепам
		—	Триазолам

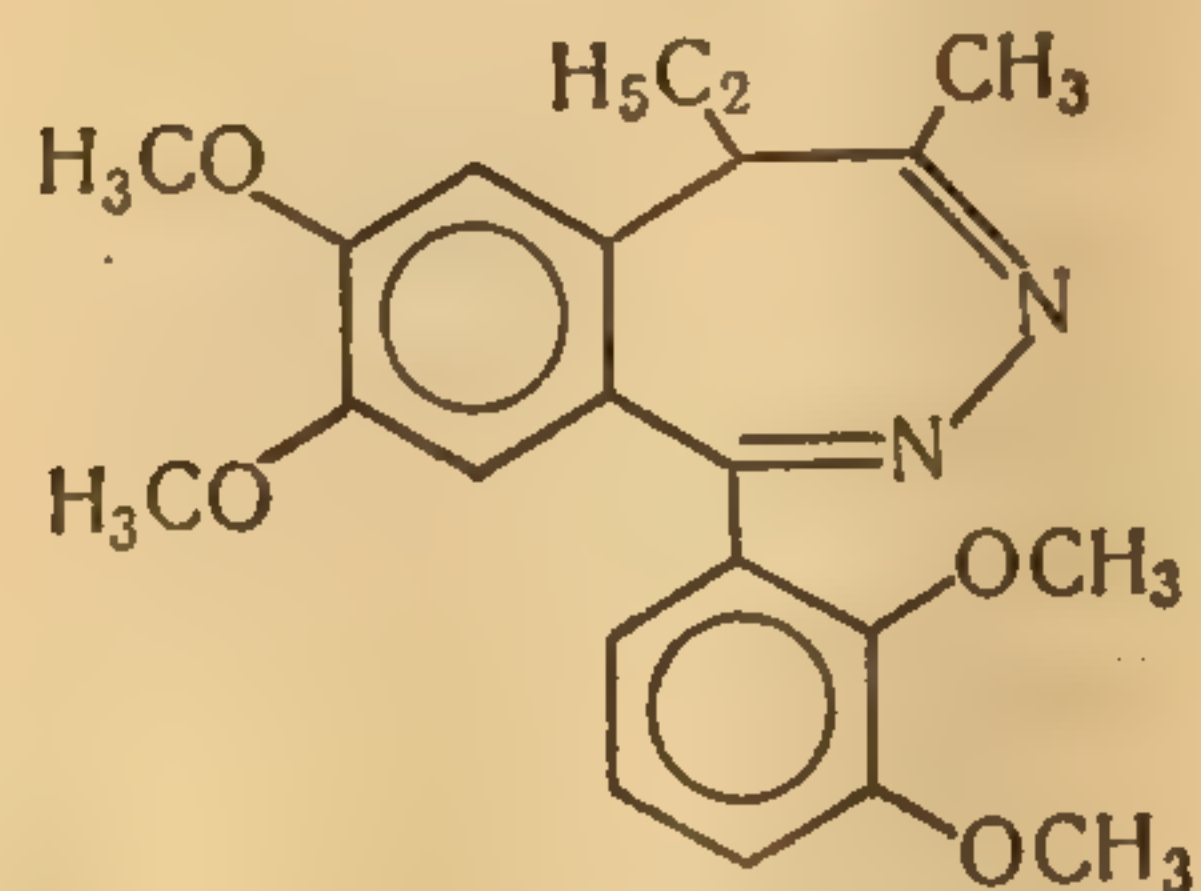


1,5-Бенздиазе-
пины

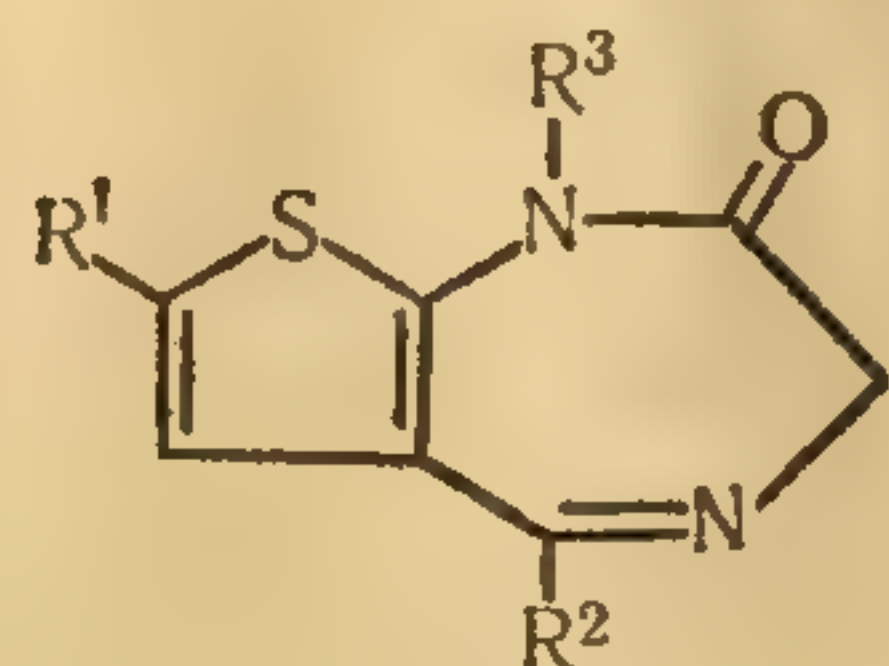


R=Cl
R=CF₃

2,3-Бенздиазе-
пины



Тиено [2,3-*e*]-
[1,4] диазепины



R¹=C₂H₅, R²=*o*-ClC₆H₄, R³=CH₃

Кетазолам

Клобазам
Трифлубазам

Тофизолам

Y-6047

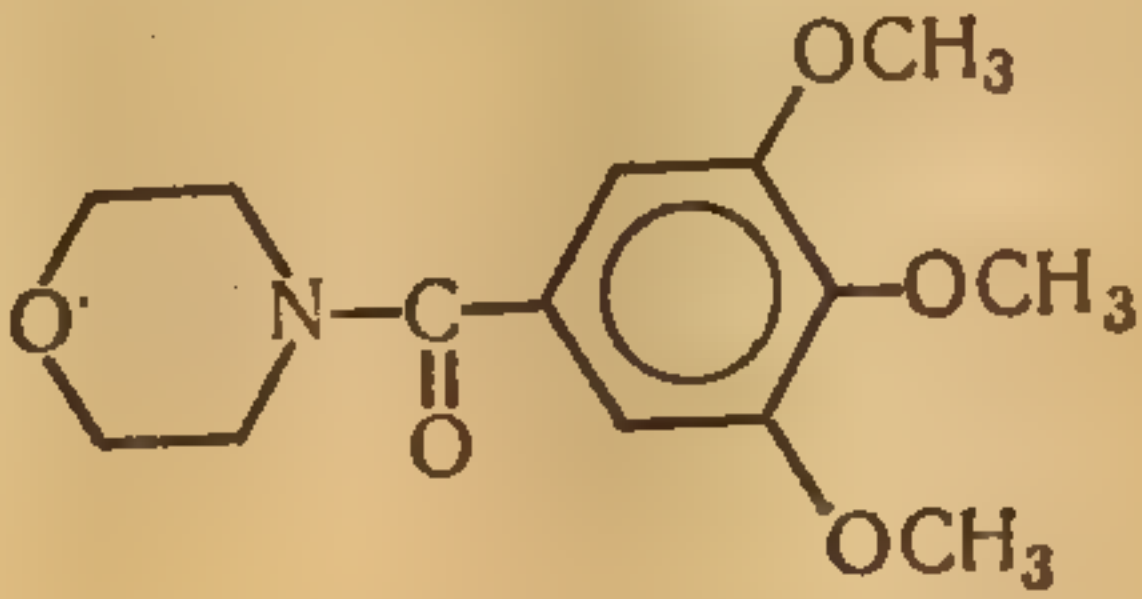
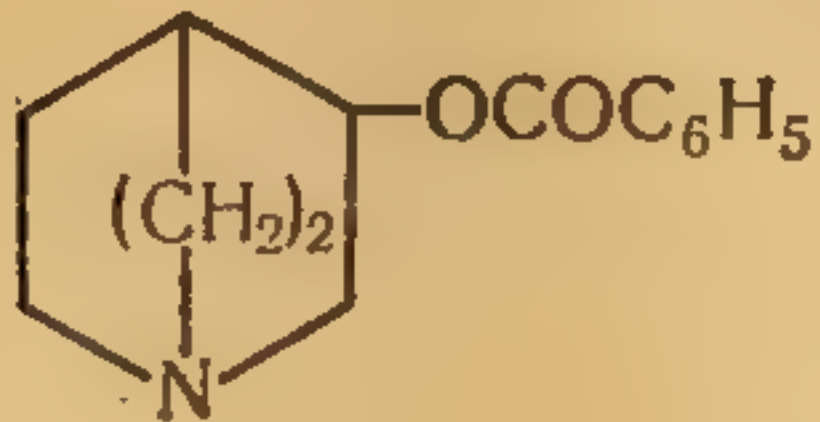
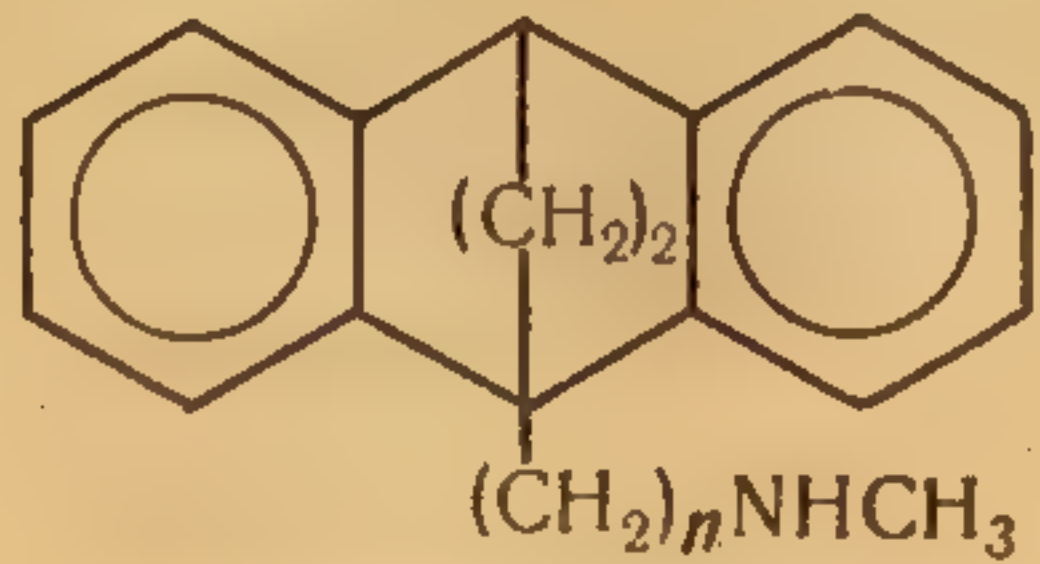
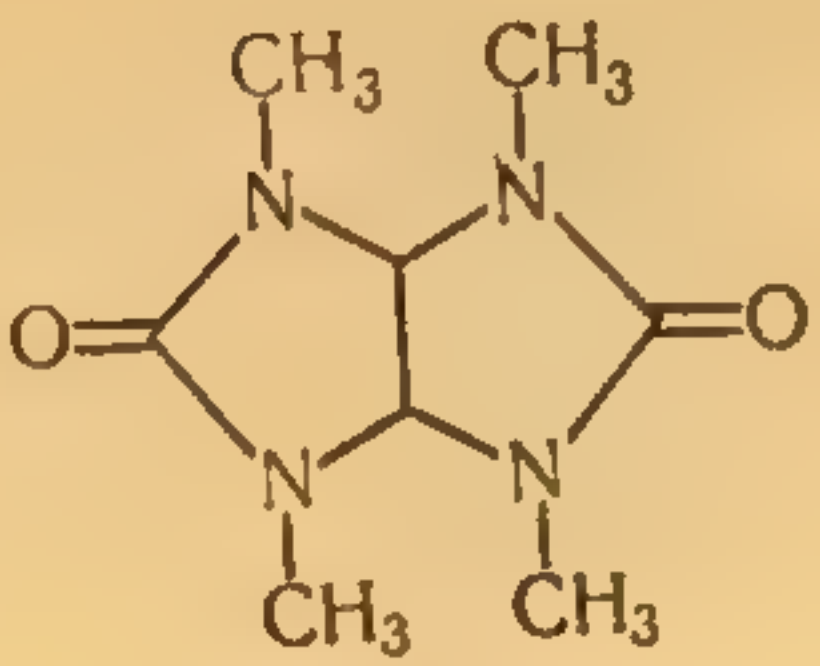
Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Производные оксазина		—	Триоксазин
Производные хинуклидина		—	Оксилидин
Дибензобиклонананы		$n = 1$ $n = 2$	Тацитин Людомил
α -Аминомасляная кислота и ее производные	$H_2NCH_2CHRCH_2COOH$	$R = H$ $R = C_6H_5$	Гамалон Фенибут
Тетраазабициклооктандионы		—	Мебикар

Таблица 3. Антидепрессанты

Класс или тип соединения

Структурная формула

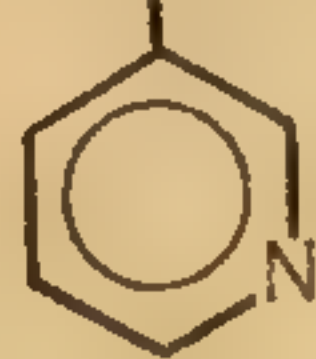
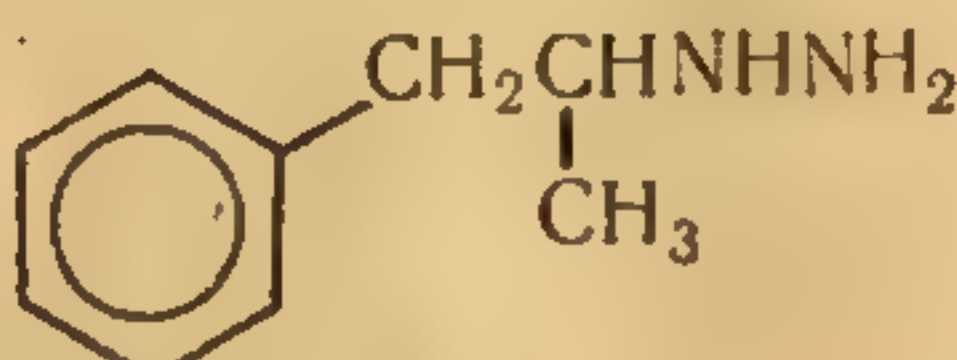

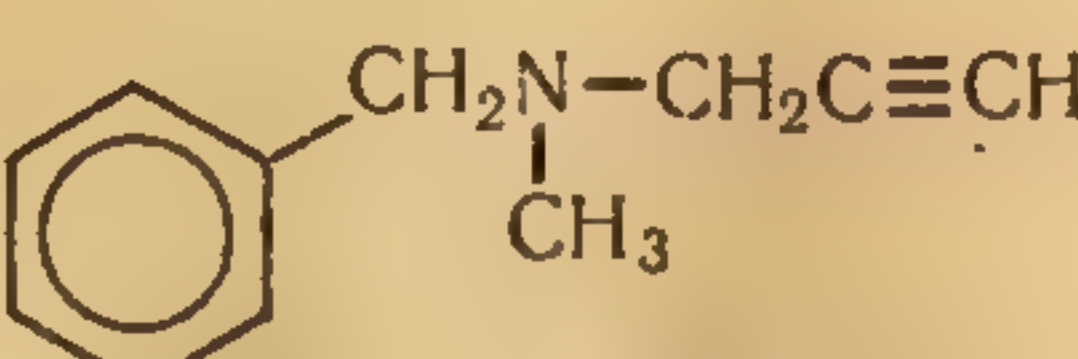
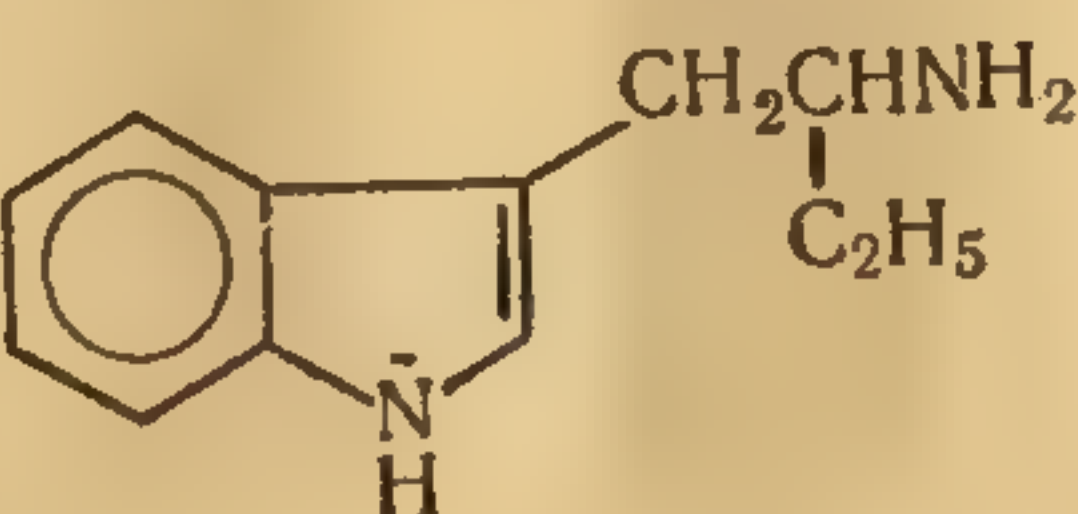
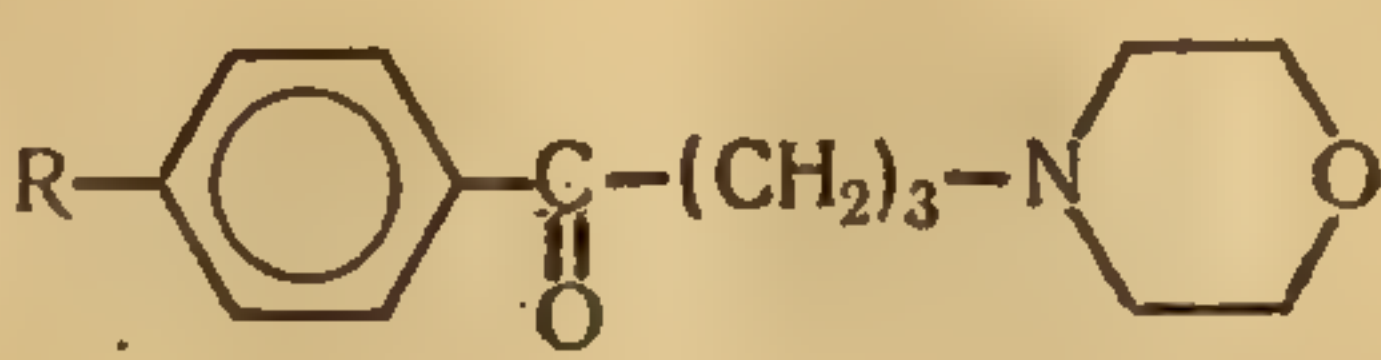
Заместители

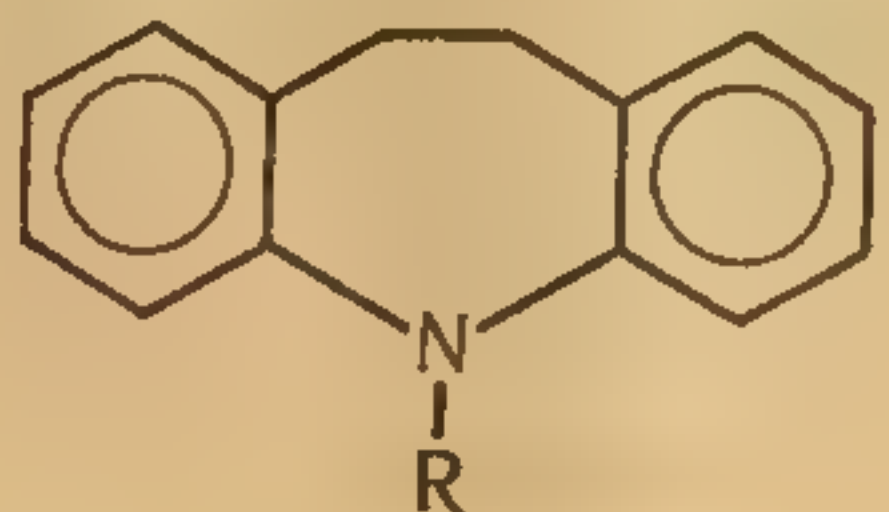
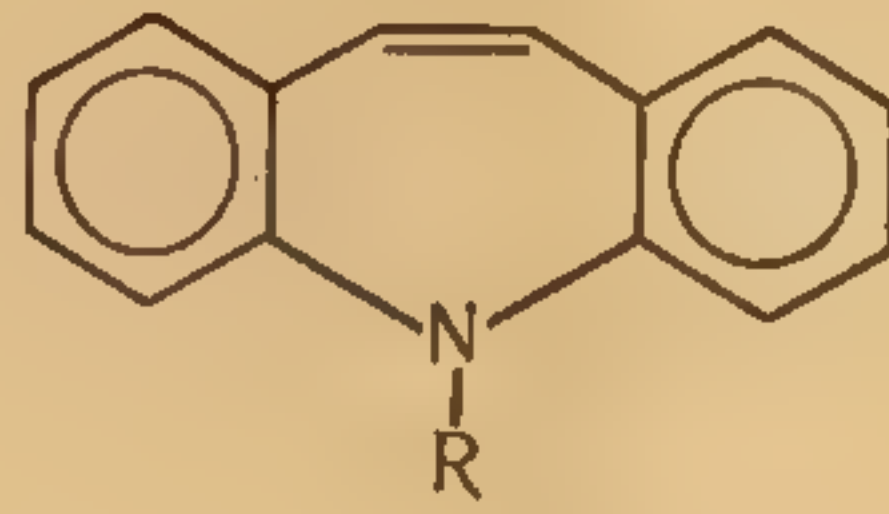
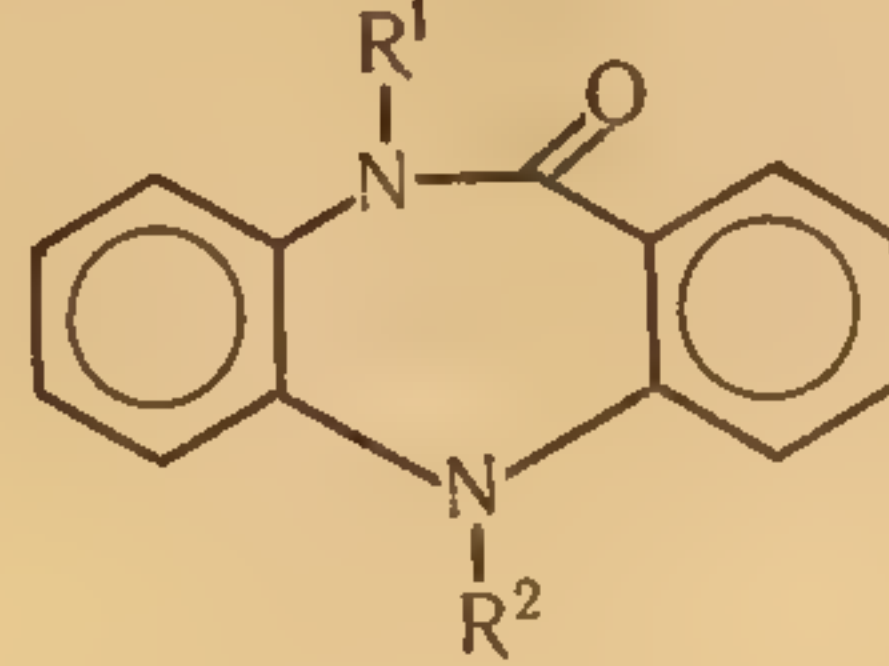
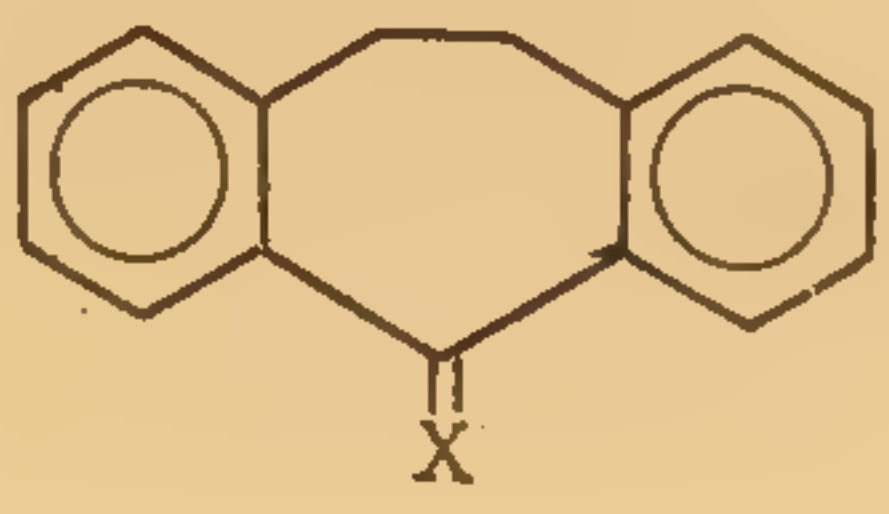
Ингибиторы МАО

Производные гидразина

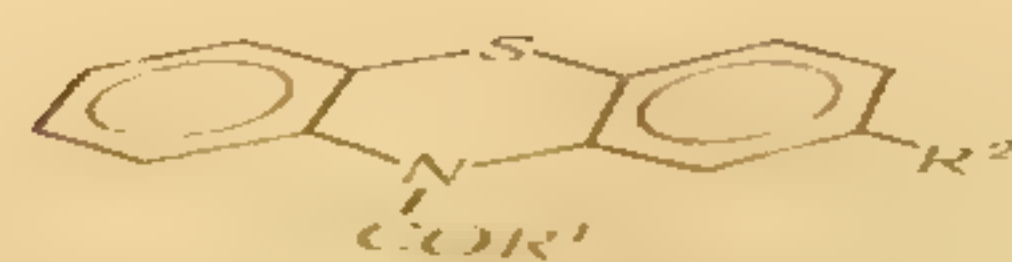


Таблица 3. Антидепрессанты

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Ингибиторы МАО			
Производные гидразина	$\text{O}=\text{C}-\text{NHNHCH}(\text{CH}_3)_2$ 	—	Ипрониазид
Негидразиновые ингибиторы МАО		—	Фенипразин
		—	Транилципрамин
		—	Паргилин
		—	Этриптамин
		$\text{R}=\text{H}$ $\text{R}=\text{NH}_2$	NSD2023 FG5310

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Трициклические антидепрессанты			
Дибензазепины		$R = (CH_2)_3N(CH_3)_2$	Имипрамин
		$R = (CH_2)_2N(CH_2)_2N(CH_2)_2OH$	Опипрамол
Дибенздиазепины		$R^1 = (CH_2)_2N(CH_3)_2, R^2 = CH_3$	Дибензепин
Дибензциклопентены		$X = CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	Амитриптилин

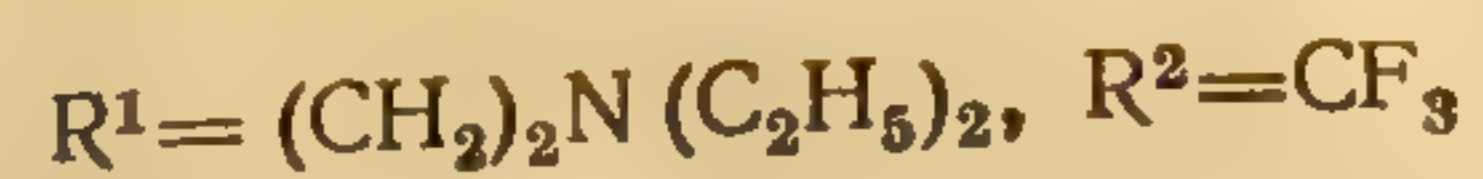
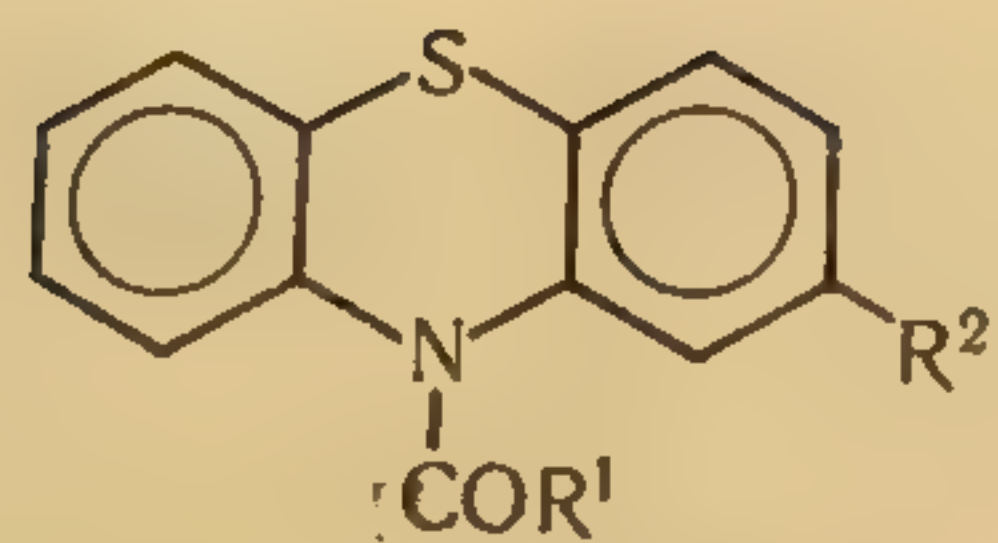
Амизолонфенотиазины



$R^1 = (CH_2)_2N(CH_3)_2, R^2 = CH_3$

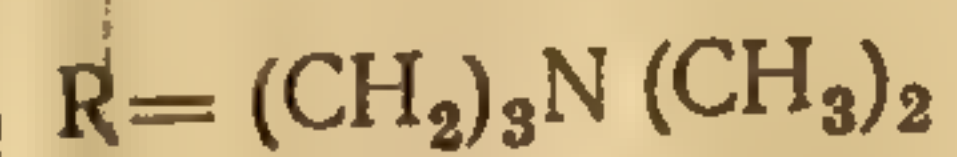
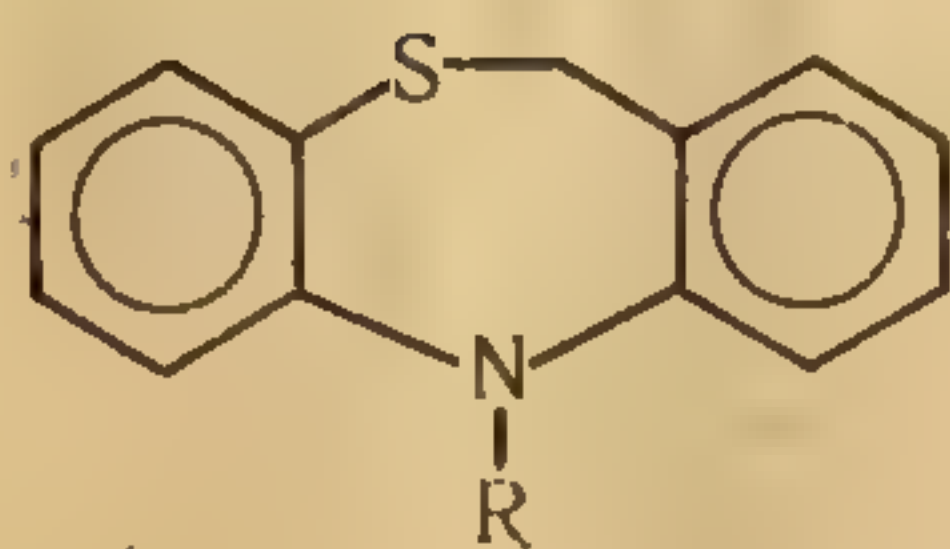
$R = (CH_2)_2N(CH_3)_2$

Аминоацилфенотиазины



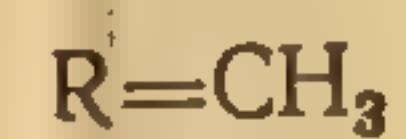
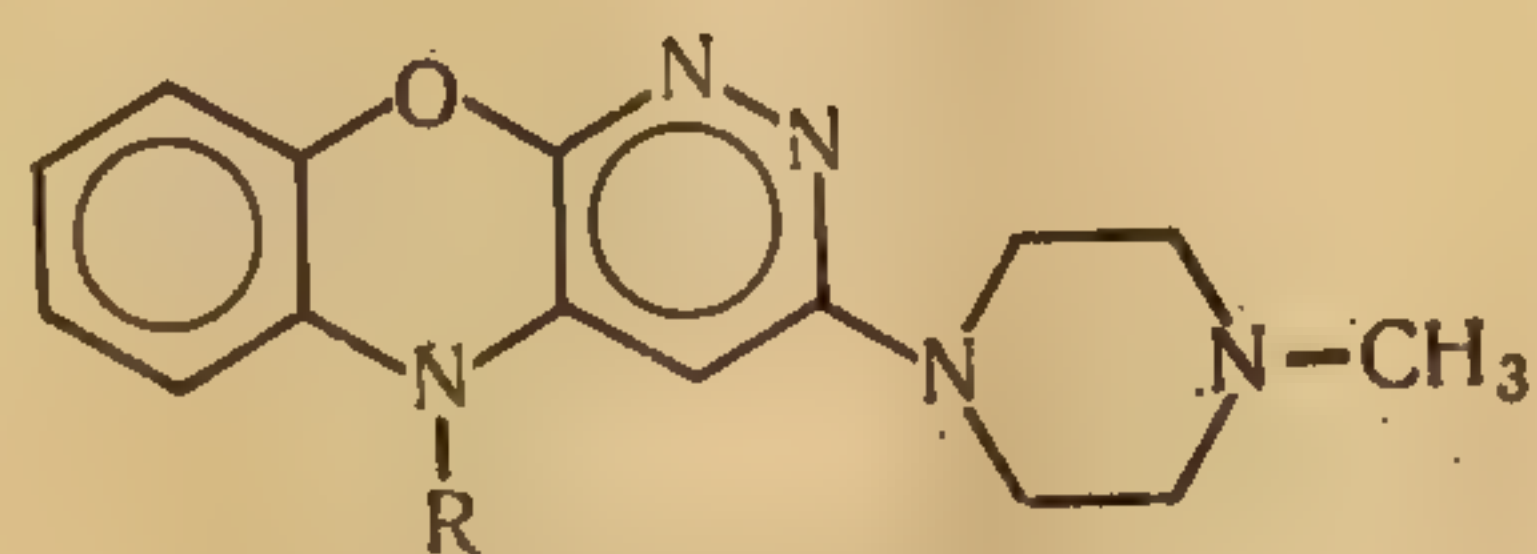
Фторацизин

Дибензтиепины



Протиаден

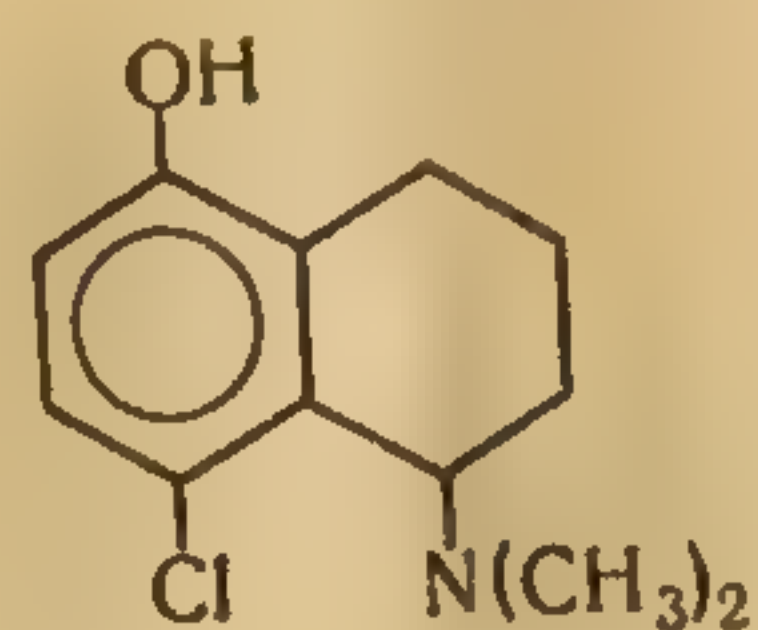
Диазафеноксазины



Азафен


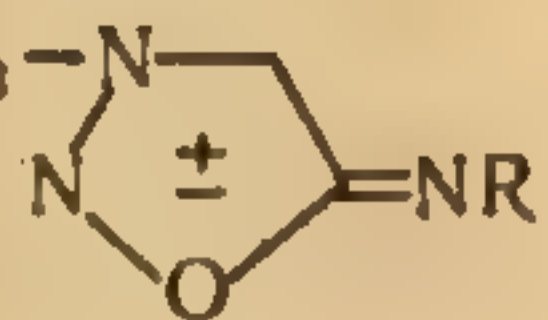
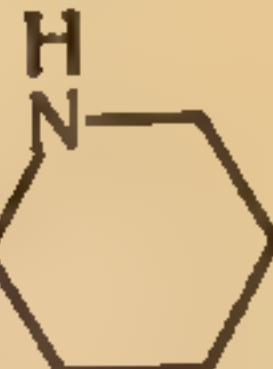
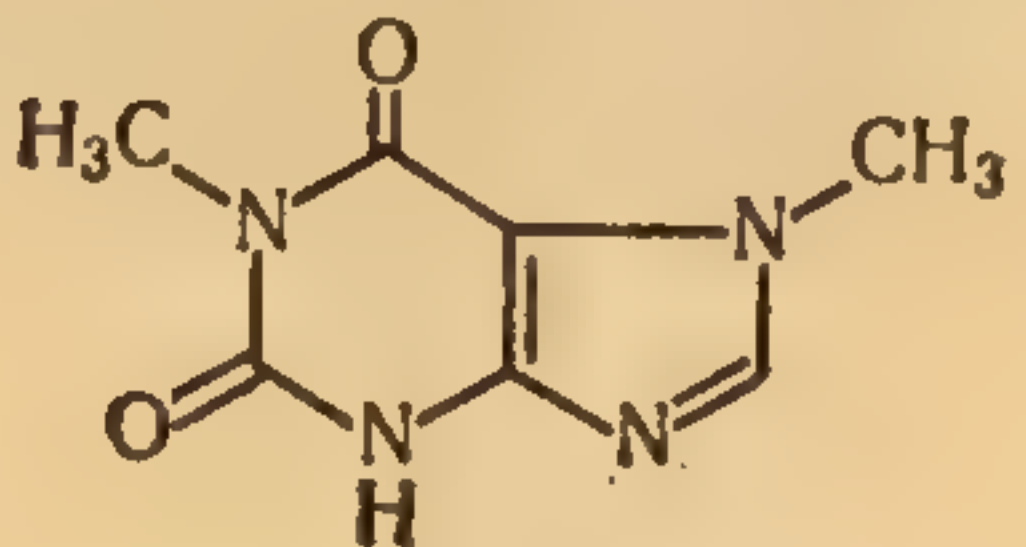
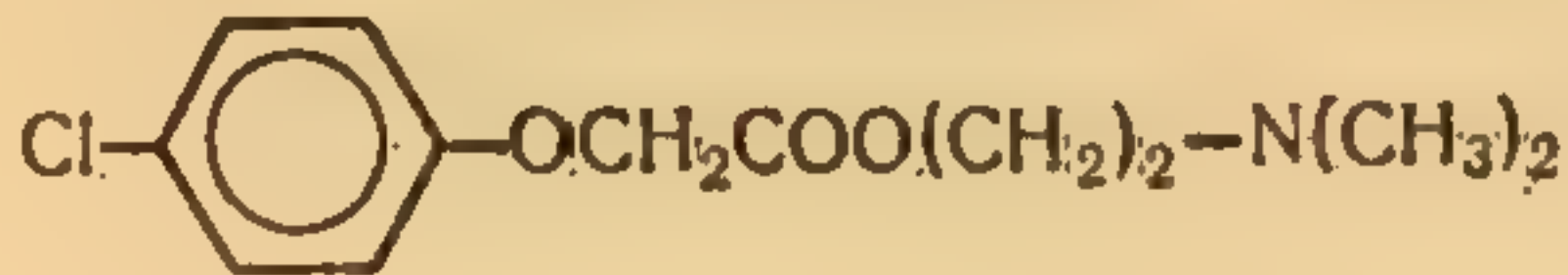
Бициклические антидепрессанты

Аминотетралины



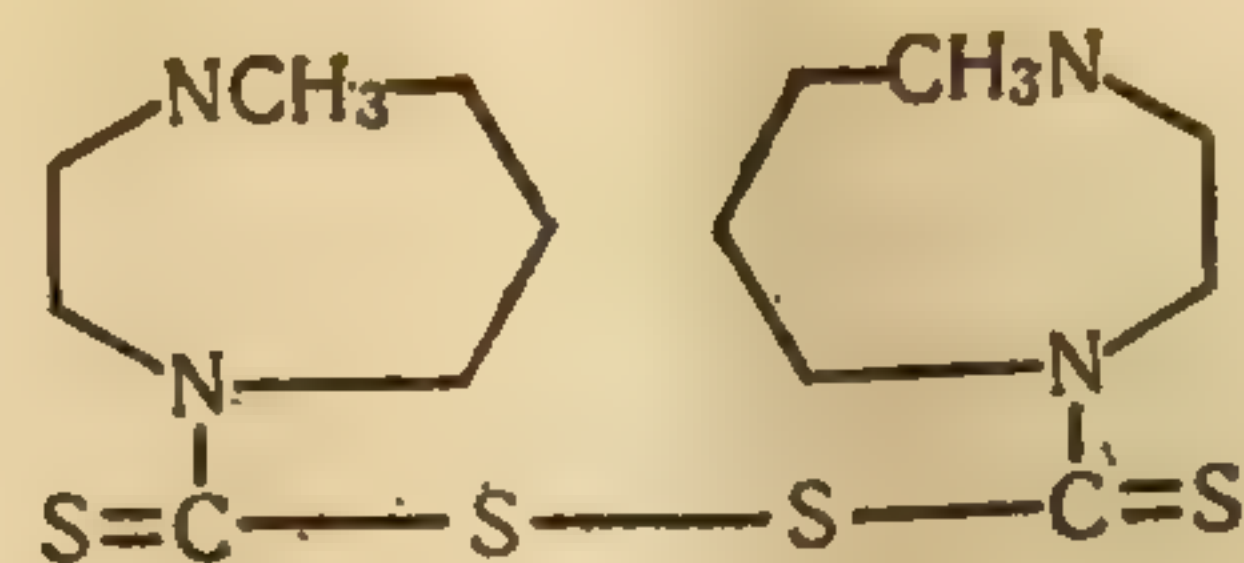
Лометралин

Таблица 4. Психостимуляторы

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Фенилалкиламины	$\text{CHCHR}^1\text{NHR}^2$ 	$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{H}$ $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$ $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{C}(=\text{O})\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$	Фенамин (амфетамин) Первитин Фенатин
Производные сидномина	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2\text{CHCH}_3-\text{N}^+\text{O}=\text{NR}$ 	$\text{R}=\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$ $\text{R}=\text{H}$	Сиднокарб Сиднофен
Производные пиперидина	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CR}^1\text{R}^2$ 	$\text{R}^1=\text{OH}, \text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	Пиридрол Меридил
Производные пуринов		—	Кофеин
Производные арил-оксиуксусных кислот		—	Центрофен-оксин

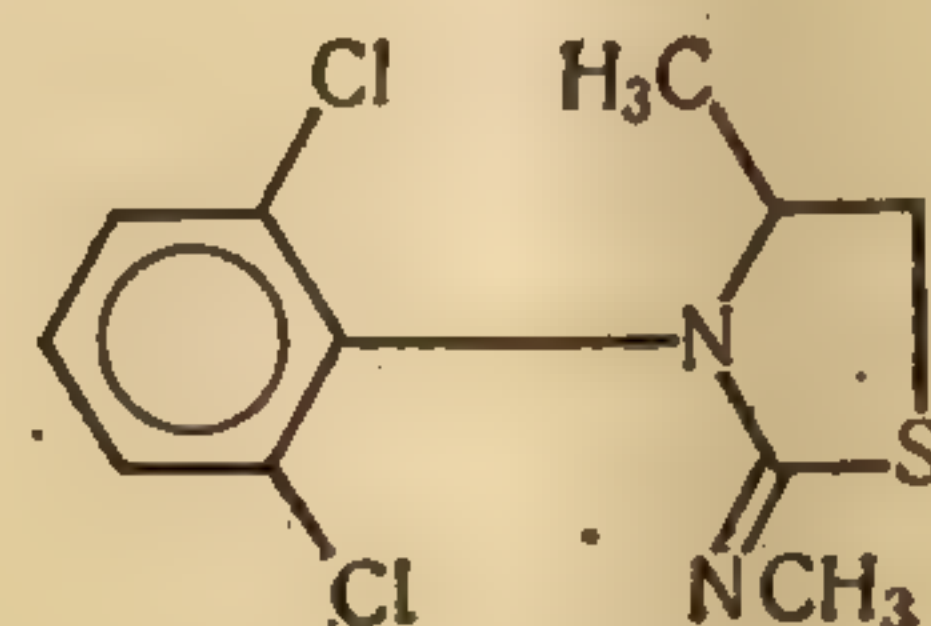


Производные
1,4-дiazепина



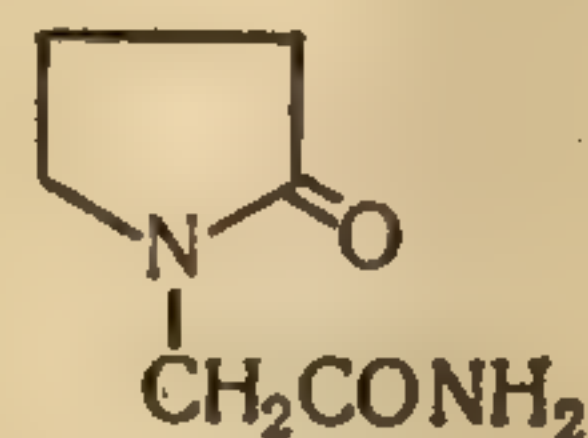
FLA-63

Производные тиазоли-
на



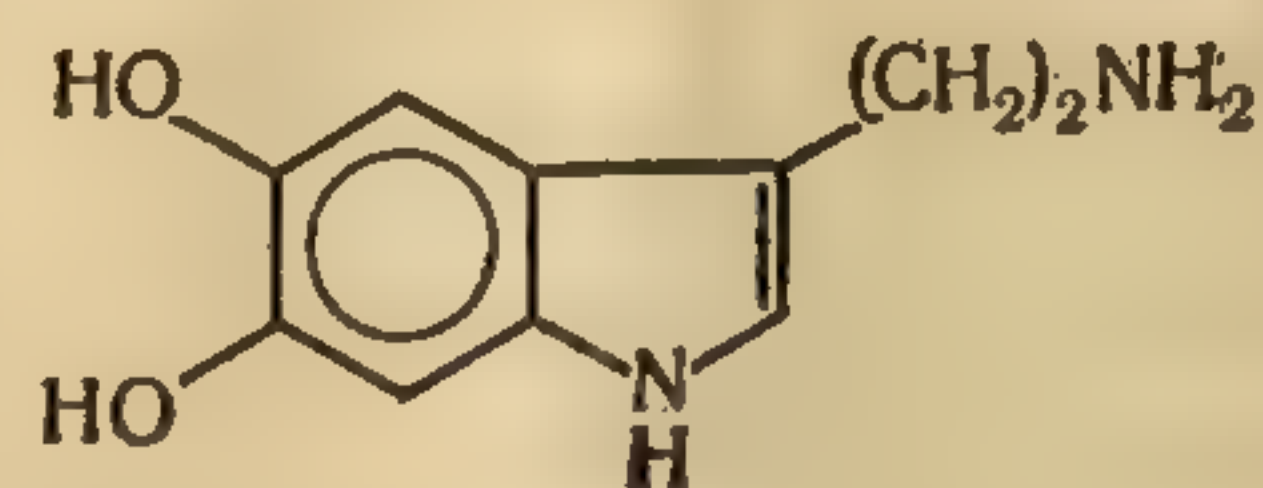
GYKI-20.238

Производные пирро-
лидона

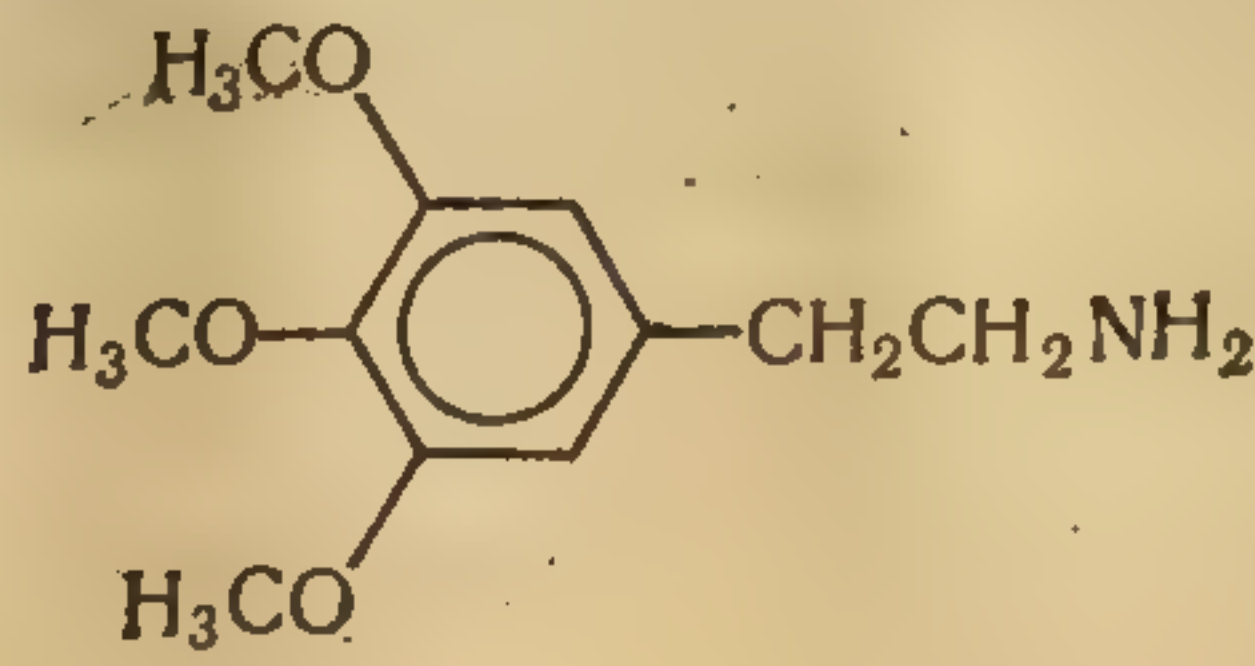
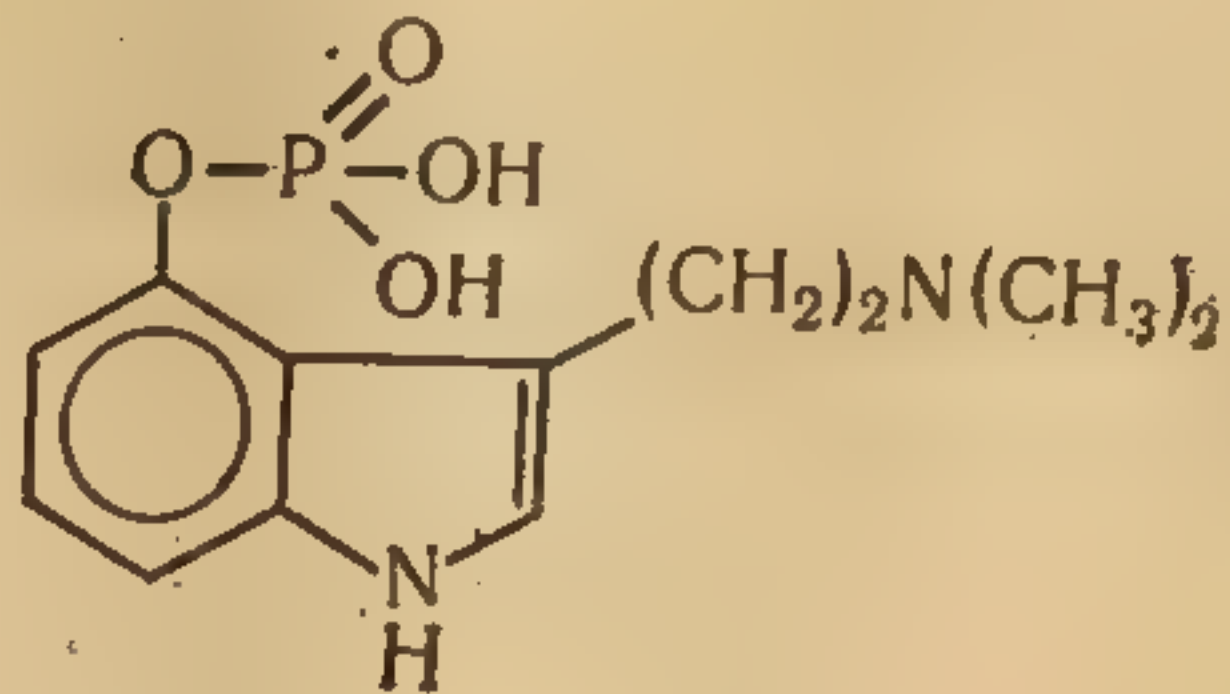
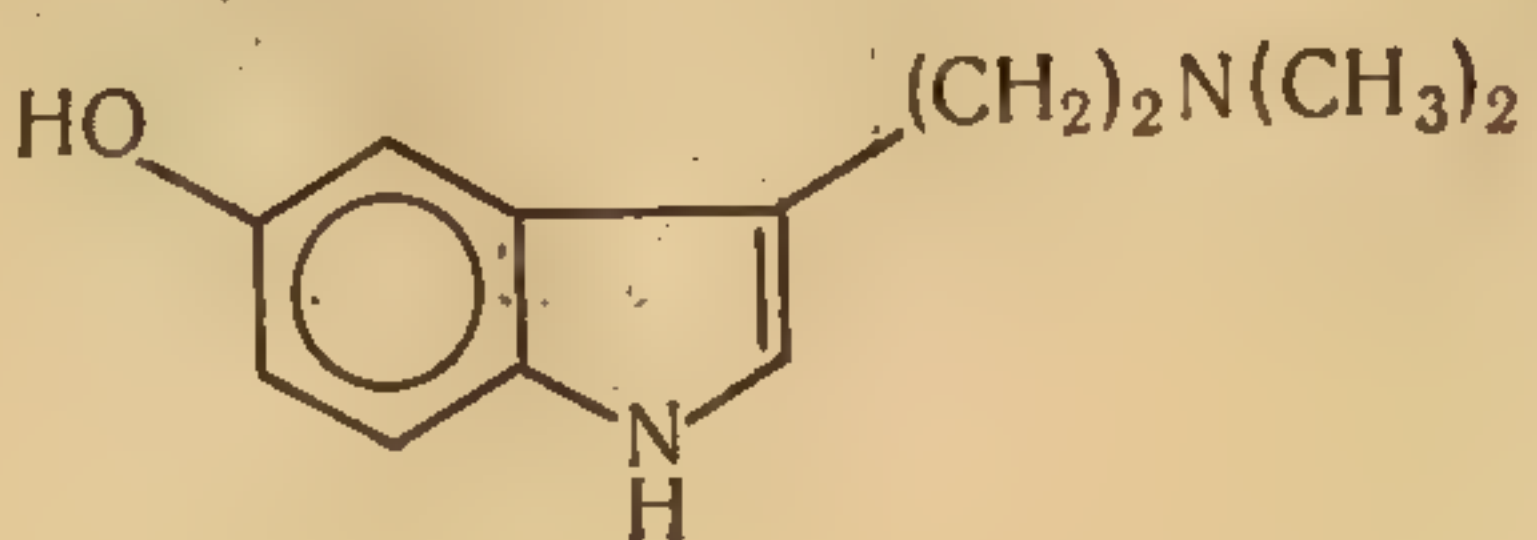
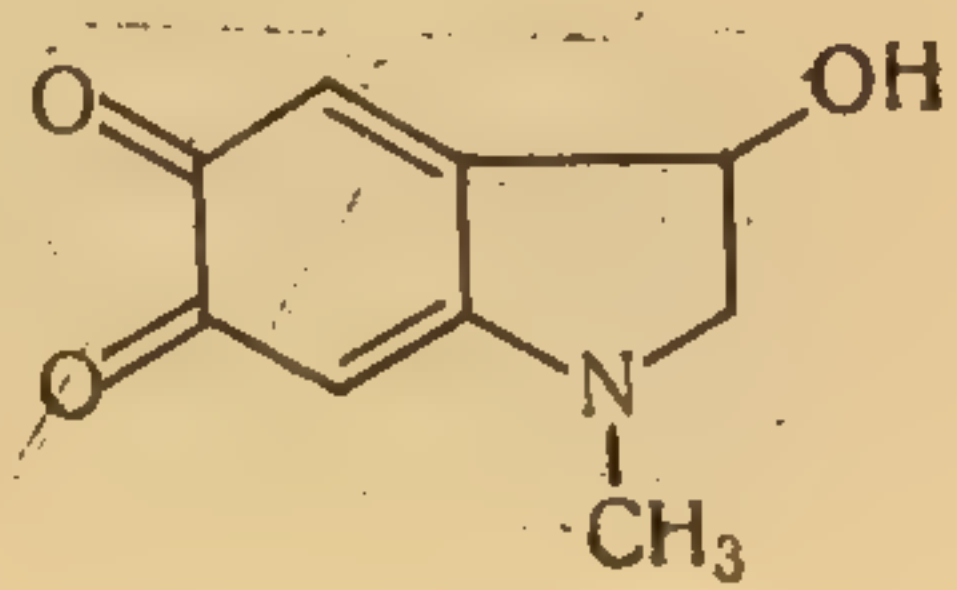


Пирацетам
(ноотропил)

Производные индола



5,6-Диокситрипт-
амин

Класс или тип соединения	Структурная формула	Заместители	Название препарата
Производные фенилэтиламина		—	Мескалин
Производные индола		—	Псилоцибин
		—	Буфотенин
		—	Адренохром

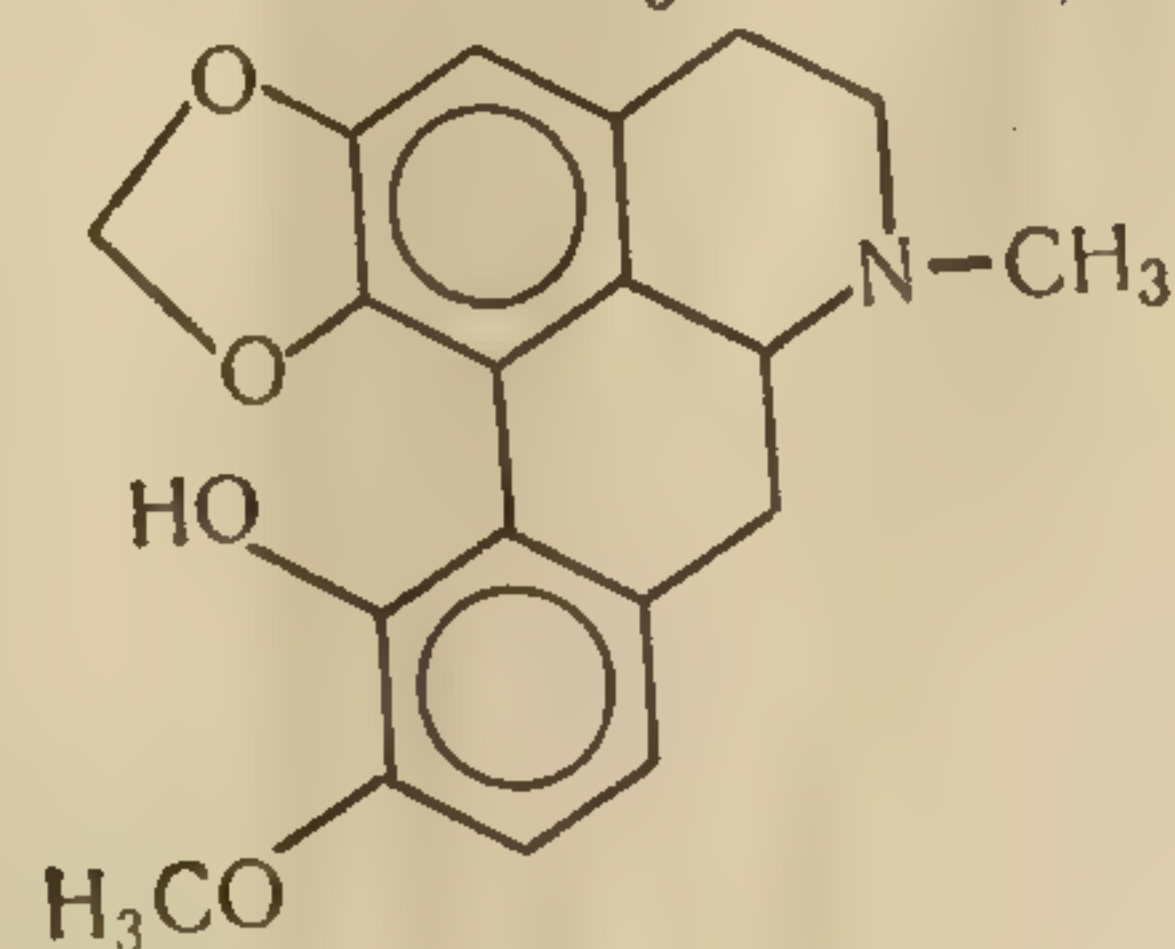
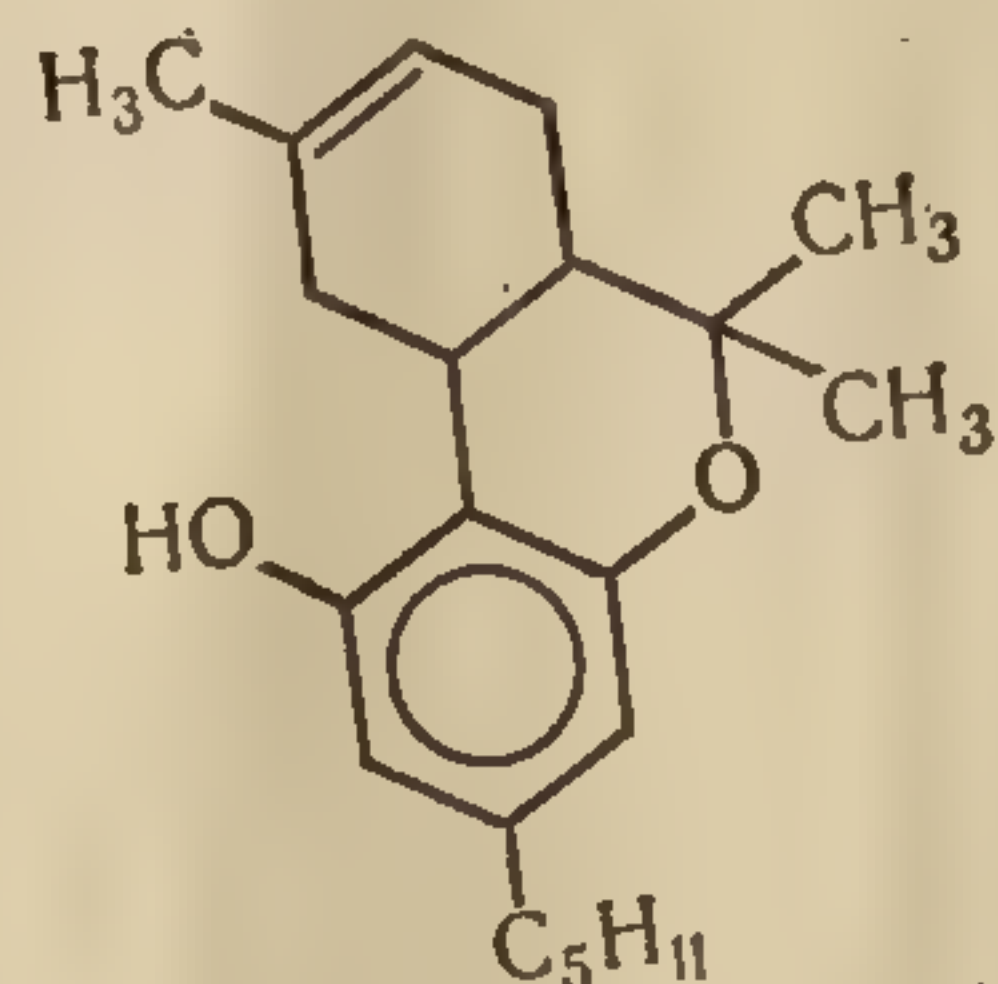
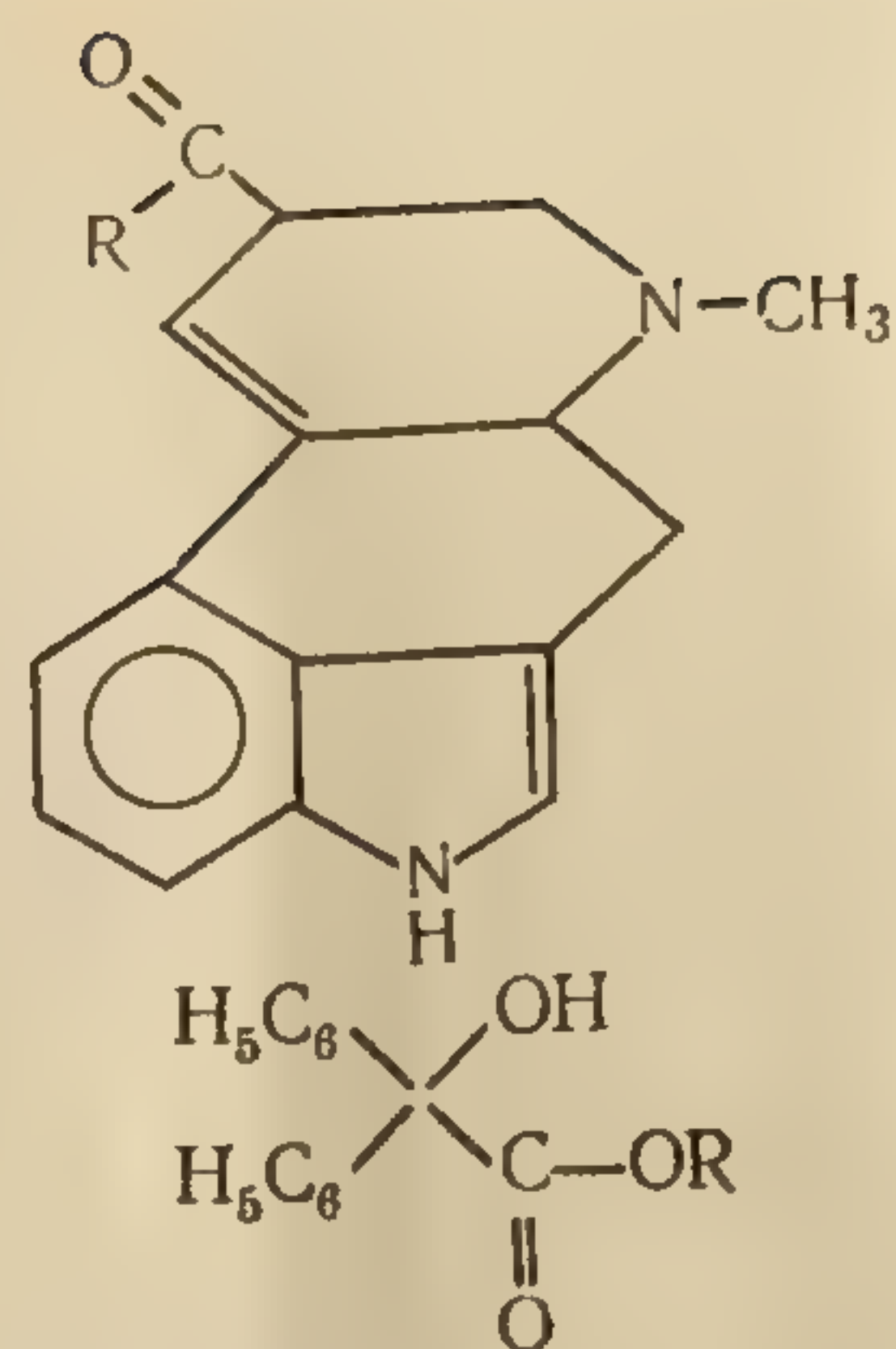


Производные лизергиновой кислоты


Аминоэфиры бензиловой кислоты

Каннабиноиды

Производные апорфина



$R = N(C_2H_5)_2$

R — остаток аминспирта,
та, 
и др.

LSD-25

—
Тетрагидроканнабиол

—
Булбокапнин

Поиск новых психостимуляторов развивается во многих направлениях. Весьма перспективны в данной области производные сиднонов. Одним из наилучших психостимуляторов является сиднокарб — производное сиднонимина [3].

Типами структур, относящихся к психостимуляторам, являются замещенные пиперидины, пиперазины, пурины (кофеин), производные арилоксиуксусных кислот. Большой интерес вызывают ингибиторы допамин- β -гидроксилазы [3].

Следует подчеркнуть близость структуры психостимуляторов и катехоламиновых медиаторов. Это относится не только к фенилалкиламинам, но и к сиднонам. В последнее время наблюдается тенденция расширения понятия психостимуляторы и их специализация. Вводится понятие о ноотропах — препаратах, повышающих умственную работоспособность. Синтезируются стимуляторы процессов обучения и запоминания, сексуальной активности и пр. [3]. Тенденция к специализации психостимуляторов содействует не только более широкому поиску психотропных средств, но и разработке основ молекулярного дизайна подобных структур.

Психодизлептики. Препараты данной группы (табл. 5) в очень малых дозах действуют на организм человека, вызывая галлюцинации, а иногда и полную аналогию шизофренического поведения. Возможности применения в медицине этих препаратов, по-видимому, ограничиваются областью теоретических исследований, посвященных изучению патогенеза психозов.

О некоторых проблемах классификации психотропных препаратов. Мы указывали на неоднозначность решения проблемы классификации психотропных препаратов. Кроме приведенной системы используются и другие, несколько более сложные. Так, психотропные препараты делятся на три основные группы [7—9]: психолептики (успокаивающие препараты); психоаналептики (возбуждающие препараты, или препараты, усиливающие возбудимость); психодизлептики (галлюциногены, вызывающие расстройства центральной нервной системы (ЦНС), близкие к психозам).

Психолептики подразделяются на гипноседативные препараты, нейролептики и транквилизаторы (вещества, устраняющие стрессовые состояния, купирующие чувство страха и другие отрицательные эмоции). Психоаналептики делятся на антидепрессанты, психостимуляторы и ноотропы. Психодизлептики выделяются в отдельную группу соединений.

Нетрудно заметить незначительные различия в приведенных классификациях. Они сводятся к делению психотропных препаратов на группы и подгруппы в случае второй классификации. Следует подчеркнуть, что применяемая классификация имеет ряд недостатков, так как она основывается на типе действия, а не на изучении взаимодействий психотропных препаратов с биологическим объектом на молекулярном уровне. Отсюда необходимость постоянного совершенствования систем классификации.

НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОБОБЩЕНИЯ

Химия психотропных препаратов быстро развивается преимущественно на эмпирическом уровне. Однако делаются попытки теоретического обобщения экспериментальных фактов и разработки методов моделирования в следующих направлениях:

последовательное исследование механизма биологического действия психотропных препаратов на основании изучения их метаболизма, проникновения через биологические мембраны, взаимодействия с рецепторами, медиаторами и т. д.;

разработка методов квантовохимических расчетов для понимания психотропной активности и предсказания новых типов психотропных препаратов;

создание методов математического моделирования оптимальных структур психотропных препаратов;

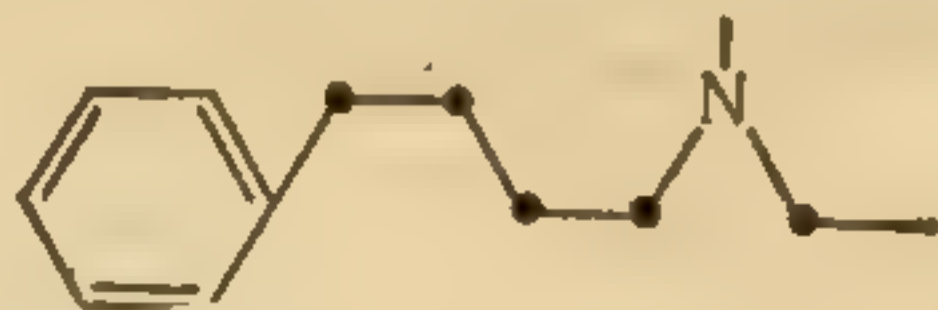
развитие конформационного анализа, учитывающего влияние растворителя на препараты.

Перечисленные направления взаимосвязаны и дополняют друг друга.

Расчетные методы используются для количественного учета связи между строением, стереохимией и биологической активностью психотропных средств с целью сокращения количества синтезируемых для скрининга веществ, а также для выявления фармакофорных фрагментов в известных структурах психоактивных препаратов. В работах [10, 11] изучена структура нейролептиков в тесном взаимодействии с предполагаемым механизмом действия.

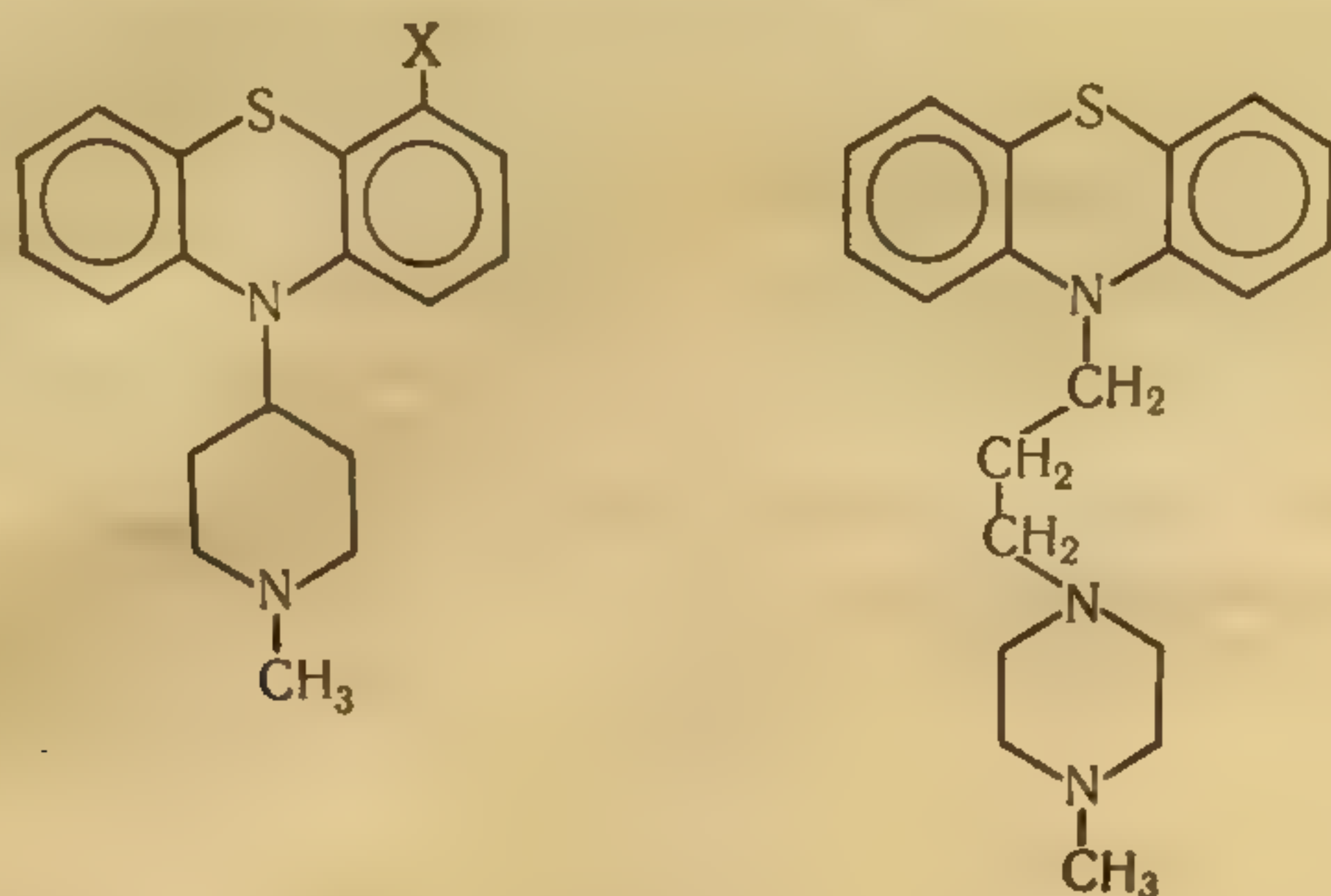
Для получения точных данных о геометрии молекул использованы результаты рентгеноструктурного анализа фенотиазинов и бутирофенонов, осуществлено их топологическое и топографическое обобщение. Квантовохимическим путем рассчитана электронная плотность активных структур.

На основании обобщения значительного числа данных сделано предположение о существовании общего для фенотиазинов и бутирофенонов активного фрагмента в его преимущественной конформации



Авторы считают (опять-таки, основываясь на структурной аналогии), что нейролептики являются постсинаптическими блокаторами допамина. Изменение конформации подобных систем, получение менее планарных трициклических антидепрессантов меняет возможность взаимодействия с медиаторами, которые выполняют функции ингибиторов серотонина в пресинапсе, что способствует получению дополнительной информации при конструировании новых химиотерапевтических средств.

На основании расчетных данных предсказаны, а затем синтезированы новые активные производные фенотиазинового ряда



Метод регрессионного анализа в разных вариантах применялся для ограниченных прогнозов синтеза физиологически активных веществ с начала XX в., но строго научное обоснование он получил после работ Ганша [12, 13] в 1964 г. В основе подхода Ганша лежат представления о том, что активность лекарственных препаратов, обладающих одинаковым механизмом действия, определяется, с одной стороны, реакционной способностью химического соединения (которая коррелирует с константами Гаммета и Тафта), а с другой — способностью проникновения лекарственного препарата через мембрану клетки (что коррелирует со значениями коэффициентов распределения веществ между водной и органической фазами).

Однако ограниченные возможности такого подхода обусловлены прежде всего тем, что он опирается на устаревшие представления Даниэля — Даусона о структуре биологических мембран. Поэтому корреляции Ганша обычно пригодны лишь для узких групп веществ, например в пределах гомологического ряда.

Этот подход был использован и в химии психотропных препаратов. В работе [14] предложен набор корреляционных уравнений для прогноза активности барбитуратов, гидантоинов и подобных им веществ по различным видам действия. Одно из них имеет вид:

$$\lg 1/C = 0,222 (\lg P)^2 + 1,153 \lg P - 0,368\mu + 2,944,$$

где P — коэффициент распределения; μ — дипольный момент; C — активная концентрация. Мы приводим результаты применения подхода Ганша для прогноза активности 1,4-бенздиазепинов.

В методе Ганша широко используется аддитивный характер величины $\lg P$. Другими словами, при теоретическом расчете коэффициентов распределения принимается, что величина $\lg P$ каждой данной молекулы является суммой констант липофильности ее структурных фрагментов:

$$\lg P_{ABC} = \pi_A + \pi_B + \pi_C,$$

где $\pi_A = \lg P_A$; $\pi_B = \lg P_B$ и т. д. Но это очень упрощенный подход, так как существует множество факторов, нарушающих аддитивность. В 1972 г. Каммарата [15] попытался теоретически рассчитать константы π . Используя модифицированный метод Дель Ре, он рассчитывал взаимодействие с растворителем веществ, распределяющихся между водной и органической фазами, однако без учета изменения конформации молекулы.

Метод SCAP (The Solvent dependent conformation analyse procedure) использован для предсказания значений коэффициентов распределения в системе октанол — вода для 20 различных соединений с абсолютной ошибкой, равной 9%. Он предусматривает расчет свободных энергий взаимодействия вещества с растворителем и на базе полученных значений — расчет коэффициентов распределения [16, 17]. В основу метода положено представление о том, что группа атомов в молекуле сольватируются с образованием сольватной оболочки с конкретным радиусом и определенным для каждой группы числом молекул растворителя. Эффективные радиусы сольватирующихся групп увеличиваются, что влечет за собой увеличение места в пространстве, занимаемого конкретной молекулой, и изменение ее конформации. Метод SCAP позволяет рассчитать свободные энергии связей, учесть величины гидрофобных и полярных взаимодействий.

* В рамках метода SCAP представления Ганша становятся частным случаем:

$$P_{wo} = \frac{C_o}{C_w} = \frac{a_o}{a_w},$$

где C_o , C_w , a_o , a_w — концентрации и активности в органической и водной фазах. Но

$$a = \exp [(F - F^0)/RT],$$

где F — свободная энергия вещества в растворе, при температуре T ; F^0 — свободная энергия стандартного состояния вещества. Тогда

$$\ln(P_{wo}) = \frac{1}{RT} (F_w^0 - F_o^0) - \frac{1}{RT} (F_w - F_o). \quad (1.1)$$

Если при распределении есть равновесие, то $F_w^0 = F_o^0$. Но значения F_o и F_w тождественны общему минимуму свободной энергии вещества в октанол и воде соответственно как функции конформации растворенного вещества. Тогда при комнатной температуре уравнение (1.1) приобретает вид:

$$\ln(P_{wo}) = 0,735 (F_w - F_o), \quad (1.2)$$

где F_w и F_o — свободные энергии сольватированных молекул веществ, распределяющихся между фазами в их преимущественных конформациях.

Описанный метод не устраняет всех недостатков метода Ганша и его последователей. По-видимому, более перспективным направлением в моделировании связи структура — активность биологически

активных веществ является подход, использующий математический аппарат теории распознавания образов [18].

Методы теории распознавания образов особенно интересны для предсказания новых структур психоактивных соединений, поскольку они позволяют отобрать для прогноза **наиболее информативные признаки описания**; предусматривают применение более гибкого математического аппарата (так как при выборе решающего правила можно учесть структуру множеств классов в пространстве описания); не накладывают на априорную информацию таких жестких условий, как в регрессионном анализе и, более того, по мере накопления информации осуществляется **автоматическая коррекция построенных моделей**.

Возможность использования теории распознавания образов для прогноза фармакологических характеристик была продемонстрирована в 1972 г. С. А. Гиллером с сотрудниками [19] на примере производных 1,3-диоксана, проявлявших транквилизирующую активность. Авторы достигли результата, при котором в 60% случаев машина давала правильный ответ на вопрос об активности соединений данного ряда.

Известны и другие случаи использования теории распознавания образов в молекулярном дизайне биологически активных веществ [18]. Безусловно, это один из очень перспективных путей изучения проблемы направленного синтеза психотропных препаратов.

В последнее время значительно возрос интерес к изучению разнообразных аспектов биотрансформации психотропных препаратов. Метаболизм основных психотропных препаратов изучен сейчас хорошо. Дальнейшее изучение метаболизма, распределения психоактивных веществ в организме, фармакокинетики, процессов взаимодействия с биологическими мембранами, влияния этих веществ на медиацию позволило получить некоторые дополнительные характеристики психотропных соединений.

Важным событием, значение которого трудно переоценить, явилось открытие в 1978 г. специфических рецепторов 1,4-бенздиазепинов в головном мозге человека [20]. Несколько ранее в организме человека были найдены специфические рецепторы морфина [21]. Наличие специфических рецепторов 1,4-бенздиазепинов позволяет предполагать наличие эндогенных субстратов, взаимодействующих с данными рецепторами и имеющими сходные с 1,4-бенздиазепинами электронную и пространственную структуры. Изучение структуры рецепторов 1,4-бенздиазепинов, а также процесса взаимодействия с ними известных транквилизаторов превращается в основную задачу в исследованиях по механизму действия и биотрансформации 1,4-бенздиазепинов.

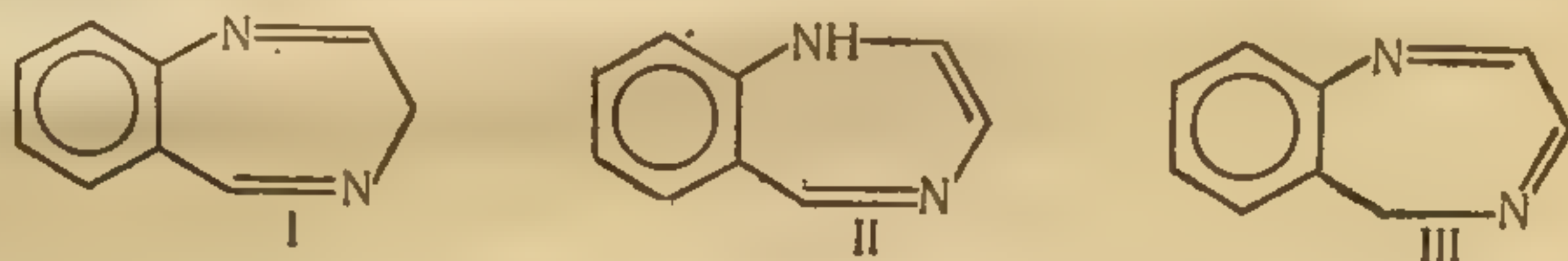
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология. — М.: Медицина, 1971. — 356 с.

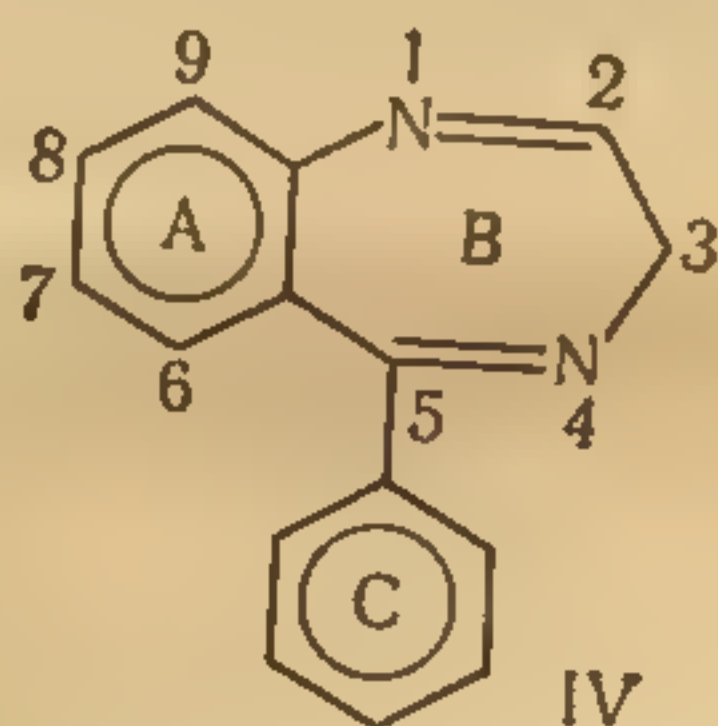
2. *Успехи в создании новых лекарственных средств* / Под. ред. А. Харкевича.— М. : Медицина, 1973.— 104 с.
3. *Protiva M.*— *Drugs of today*, 1973, 9, N 6, p. 199.
4. *Вихляев Ю. И., Воронина Т. А.*— Новые лекарственные препараты.— Экспресс-информ., 1978, № 3, с. 2.
5. *Руденко Г. М., Шатрова Н. Г., Ленахин В. К.*— Новые лекарственные препараты.— Экспресс-информ., 1978, № 3, с. 7.
6. *Schulte E.*— *Dtsch. Apotheker Z.*, 1975, 115, S. 1253.
7. *Delay J., Deniker P.* *Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie.*— Paris : Masson, 1961.
8. *Снежневский А. В.*— *Клин. медицина*, 1961, 34, № 10, с. 126.
9. *Авруцкий Г. Л.* *Современные психотропные препараты и их применение в медицине.*— М. : Медицина, 1964.— 236 с.
10. *Kaufmann J., Kerman E.*— *Int. J. Quantum Chem. : Quantum Biol. Symp.*, 1974, N 1, p. 259.
11. *Kaufmann J., Kerman E.*— *Int. J. Quantum Chem. : Quantum Biol. Symp.*, 1974, N 1, p. 289.
12. *Hansch C., Maloney P., Fujita T., Muir R.*— *Nature*, 1962, 194, p. 178.
13. *Hansch C.*— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, p. 2817.
14. *Lien E., Tong G., Chom J., Lien L.*— *J. Pharm. Sci.*, 1973, 62, p. 246.
15. *Cammarata A., Rogers K.*— *J. Med. Chem.*, 1972, 14, p. 269.
16. *Hopfinger A.*— *Macromolecules*, 1971, 4, p. 737.
17. *Forsythe K., Hopfinger A.*— *Macromolecules*, 1973, 6, p. 423.
18. *Джурс П., Айзенауэр Т.* *Распознавание образов в химии.*— М. : Мир, 1977.— 230 с.
19. *Гиллер С. А., Глаз А. Б., Голендер В. Е., Растригин Л. А., Розенблит А. Б.*— *Хим.-фарм. журн.*, 1972, 6, с. 12.
20. *Möhler H., Okada T., Heith Ph., Ulrich J.*— *Life Sci.*, 1978, 22, p. 985.
21. *Garcia-Sevilla J., Ahtee L., Magnusson T., Carlsson A.*— *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1978, 30, p. 613.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

1,4-Бенздиазепины — конденсированные гетероциклические системы, включающие бензольное и 1,4-дiazепиновое ядра. Экстра-атомом в 1,4-бенздиазепинах чаще всего является атом C^3 (3H-1,4-бенздиазепин, I). Однако известны и таутомерные структуры — 1H- (II) и 5-H-1,4-бенздиазепины (III):

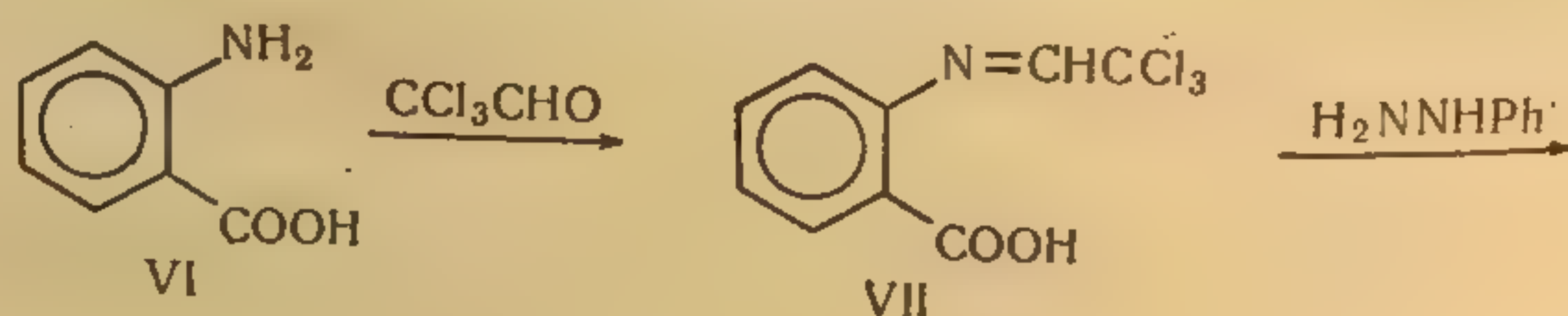


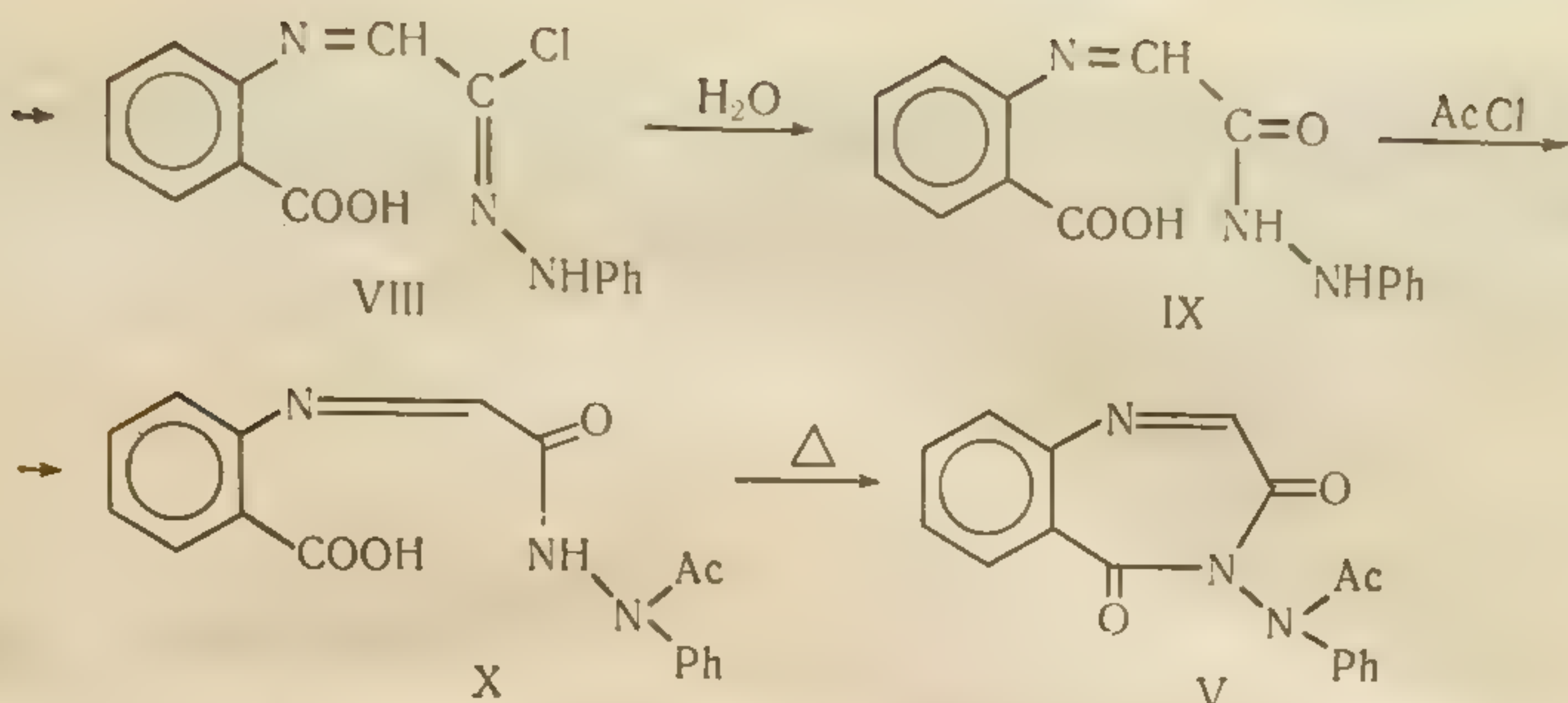
Бензольное ядро 1,4-бенздиазепинов иногда обозначают как кольцо А, 1,4-дiazепиновое — как кольцо В. Большинство изученных 1,4-бенздиазепинов содержит в положении 5 циклический заместитель (чаще всего арил). В этом случае ядро заместителя обозначают как кольцо С. Для 1,4-бенздиазепинов принята следующая нумерация атомов:



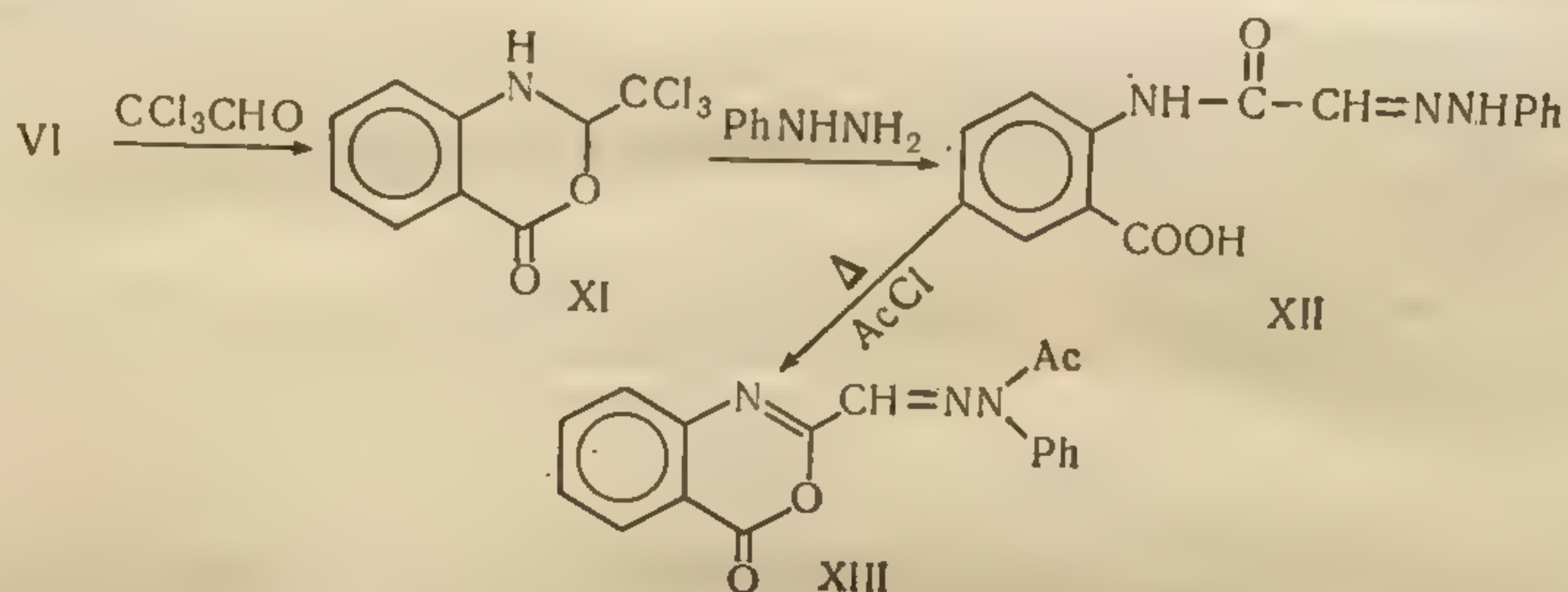
КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИМИИ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

До недавнего времени считалось [1,2], что первым производным 1,4-бенздиазепина был 4-(N-ацетил-N-фенил)амино-3,4-дигидро-5H-1,4-бенздиазепин-2,5-дион V, синтез которого из антраниловой кислоты был описан в 1904 г. Гертнером [3]:



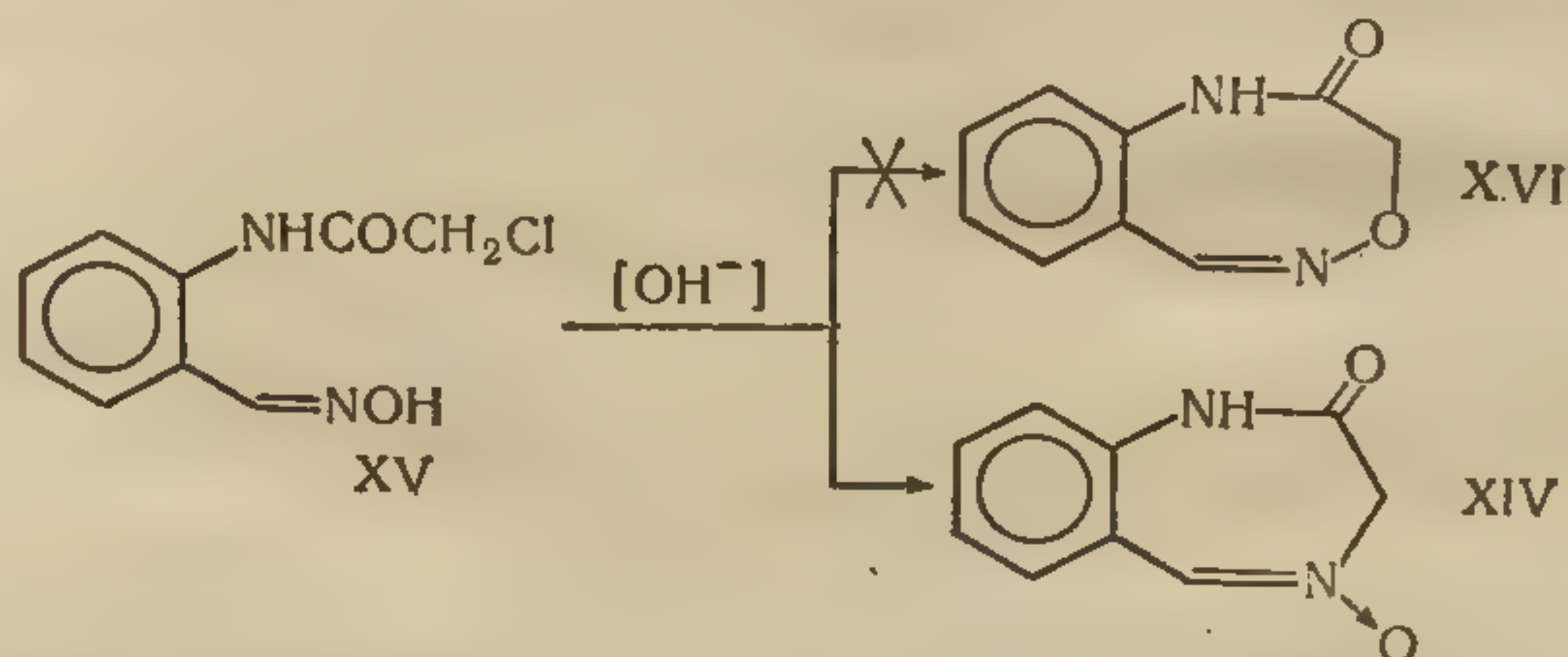


Детальное изучение этих превращений Гильманом и сотрудниками [4] показало, что предложенная им схема неверна. Действие хлораля на антраниловую кислоту приводит к бензоксазину XI, при взаимодействии которого с фенилгидразином оксазиновый цикл раскрывается с образованием фенилгидразона N-глиоксалевого производного антраниловой кислоты XII. Конечным продуктом реакции является не бенздиазепиндион V, а производное бензоксазина XIII:



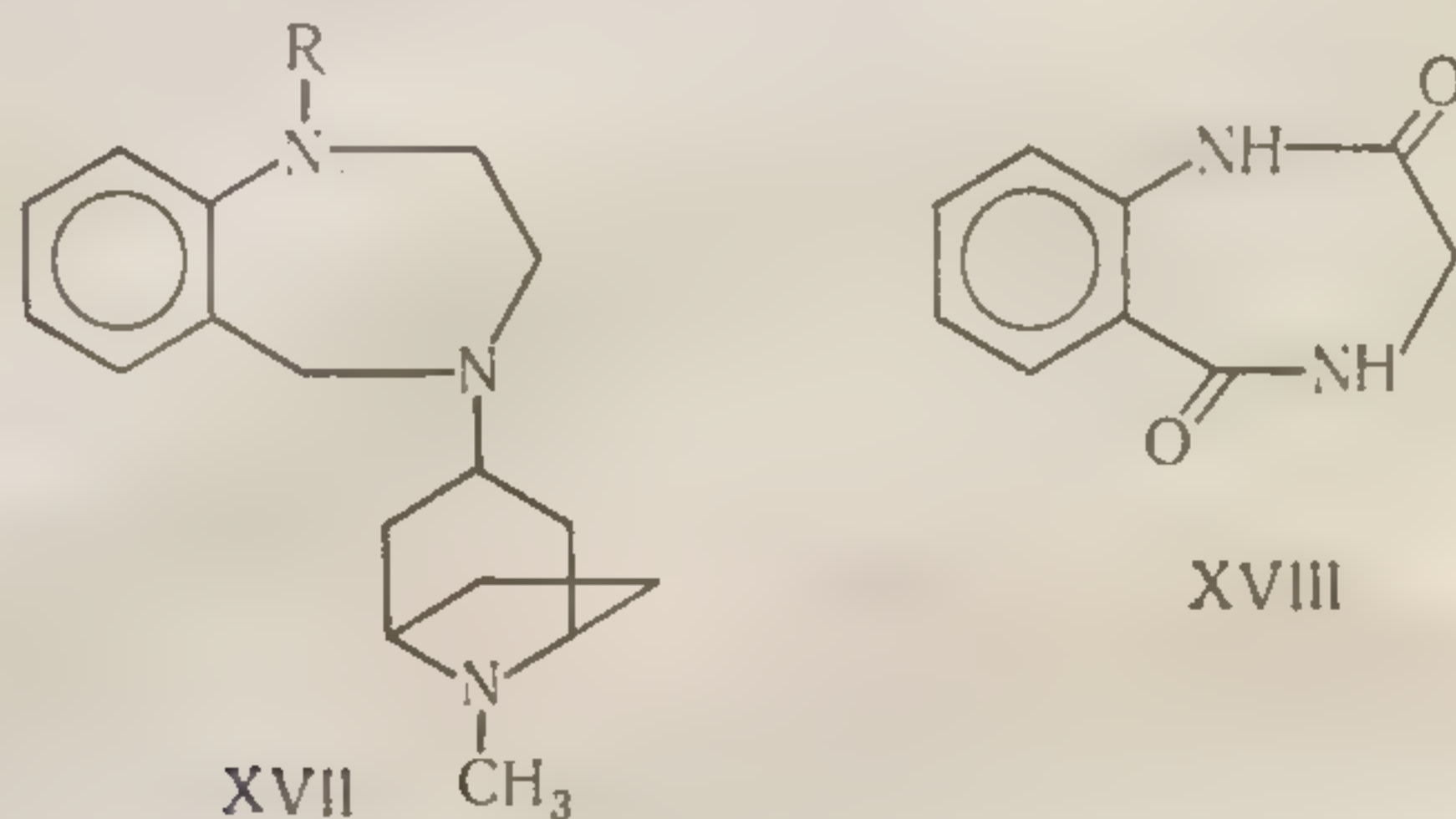
Строение веществ XI—XIII было подтверждено с помощью спектров ПМР и рентгеноструктурного анализа [4].

В действительности впервые производное 1,4-бенздиазепина—4-окись 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она XIV — получили Ауверс и Фрезе [5] в 1926 г., хотя они и не подозревали об этом:

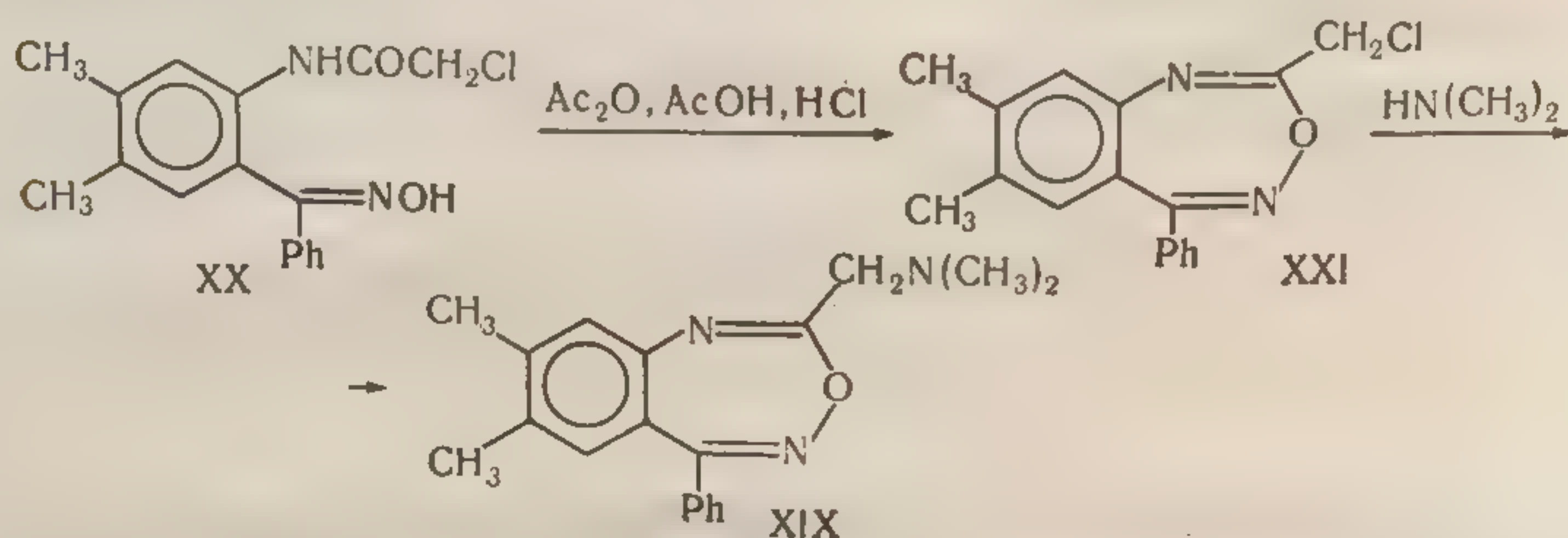


Продукту циклизации 2-хлорацетиламинобензальдоксима XV они ошибочно приписали структуру 5,1,4-бензоксадиазоцинона XVI.

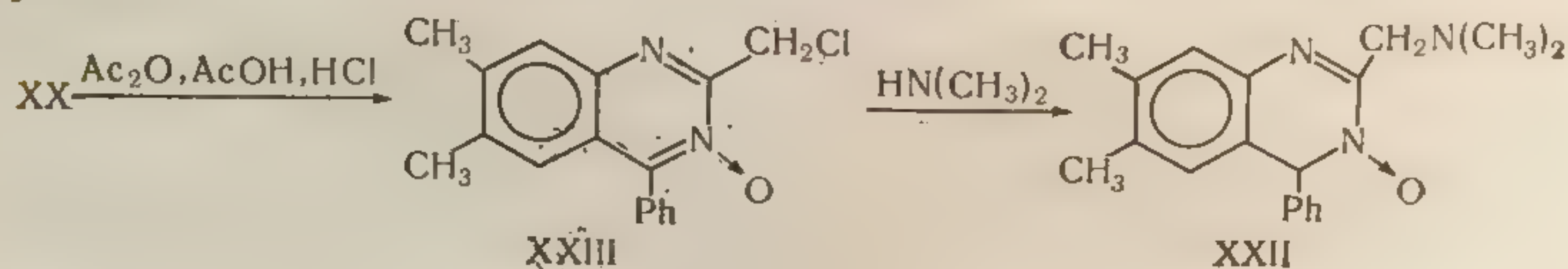
Указанная ошибка была исправлена лишь в 1968 г. Штернбахом и сотрудниками [6]. В 50-е годы текущего столетия были синтезированы тетрагидро-1,4-бенздиазепины типа XVII и XVIII [7, 8]



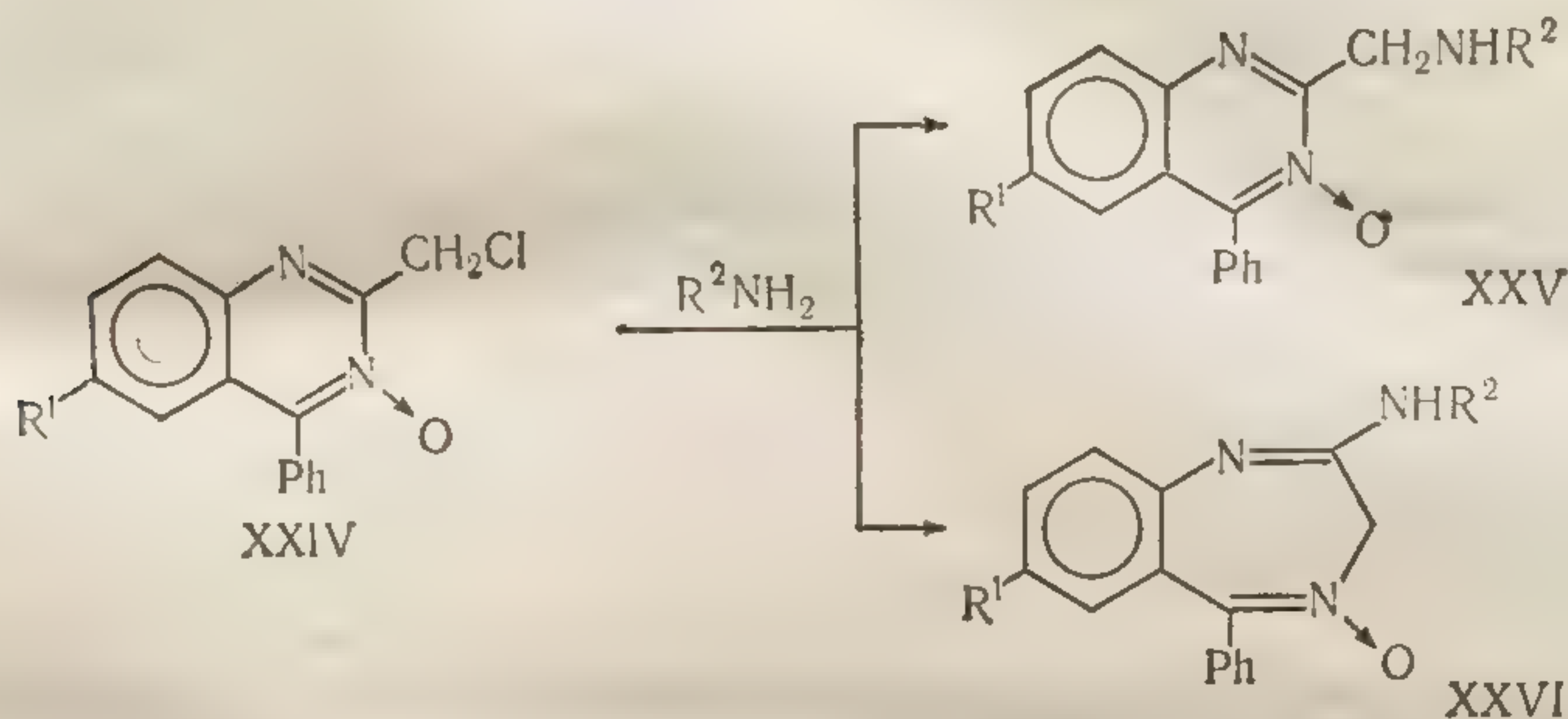
Производные 3Н-1,4-бенздиазепина получены в конце 50-х годов Штернбахом. Стремясь синтезировать бензоксадиазепины XIX с основными заместителями в положении 2, Штернбах [10] подверг циклизации 2-хлорацетиламинобензофеноноксим XX при действии бекмановской смеси и далее на продукт циклизации действовал вторичными аминами. В соответствии с представлениями Бишлера [9], полученным веществам могли быть приписаны структуры XXI и XIX:



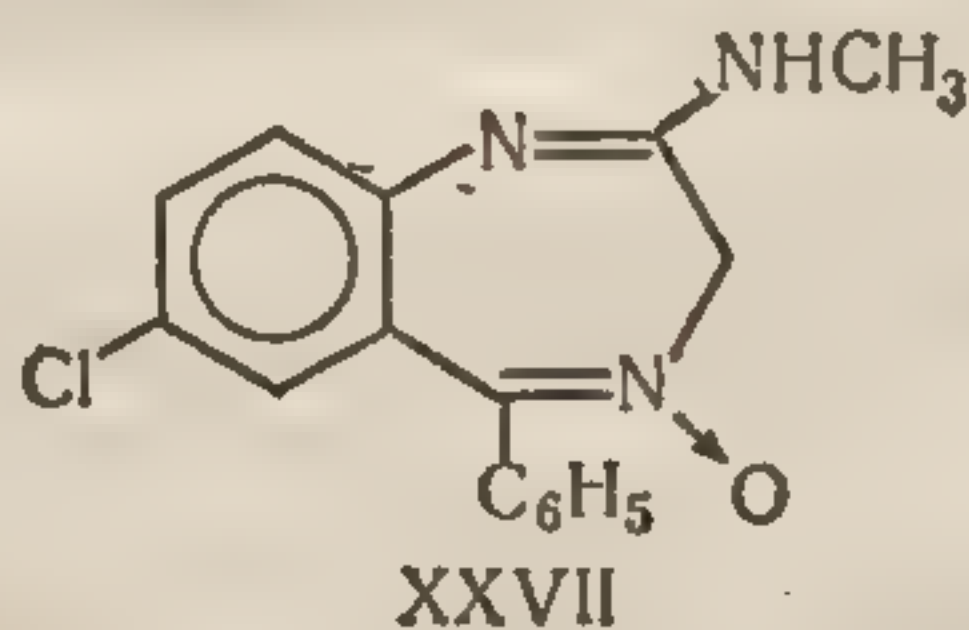
Однако соединения XXI и XIX по своим химическим свойствам резко отличались от известных (полученных другими способами) бензоксадиазепинов. Кроме того, в ИК-спектрах данных веществ обнаружена интенсивная полоса поглощения связи $N \rightarrow O$ в области $1318-1290 \text{ см}^{-1}$. Все это послужило поводом для пересмотра структуры веществ, образующихся при действии бекмановской смеси на оксими типа XX. Данные Штернбаха [10] позволили приписать им строение 3-окисей хиназолинов (XXII). Тогда схема превращений оксима XX может быть представлена следующим образом:



При изучении взаимодействия N-окисей хиназолинов XXIV с первичными аминами вместо ожидаемых 2-алкиламинометилхи-назолин-3-оксидов XXV (а в некоторых случаях наряду с ними) Штернбах получил 4-окиси 2-алкиламино-3Н-1,4-бенздиазепинов XXVI [11]

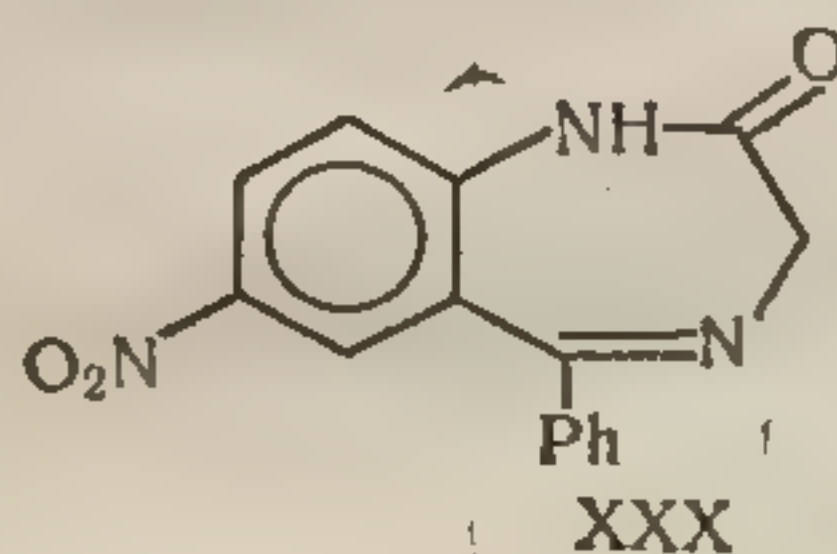
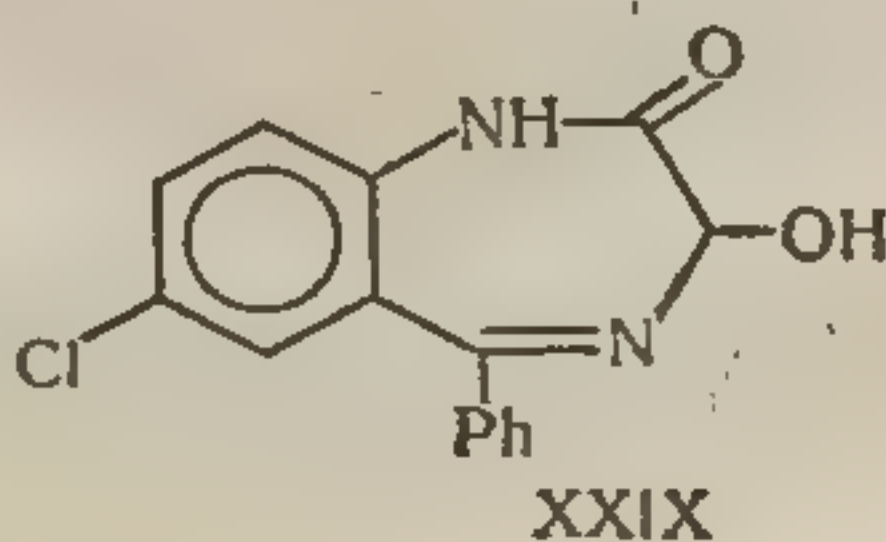
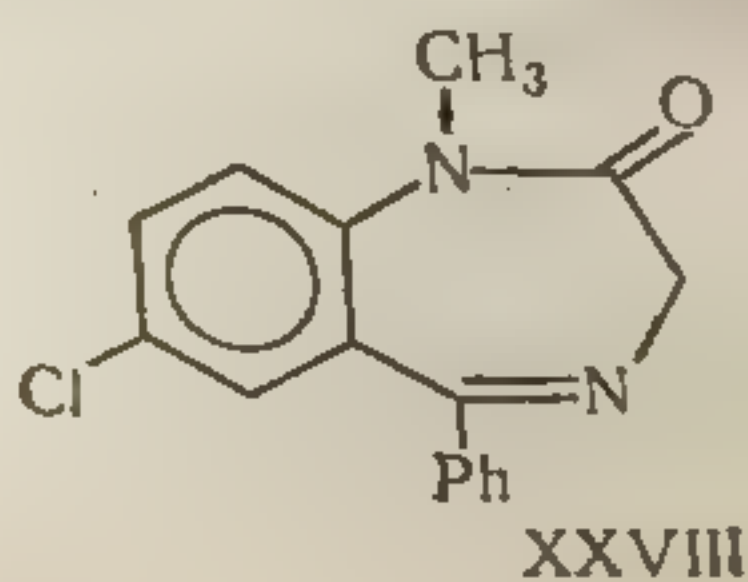


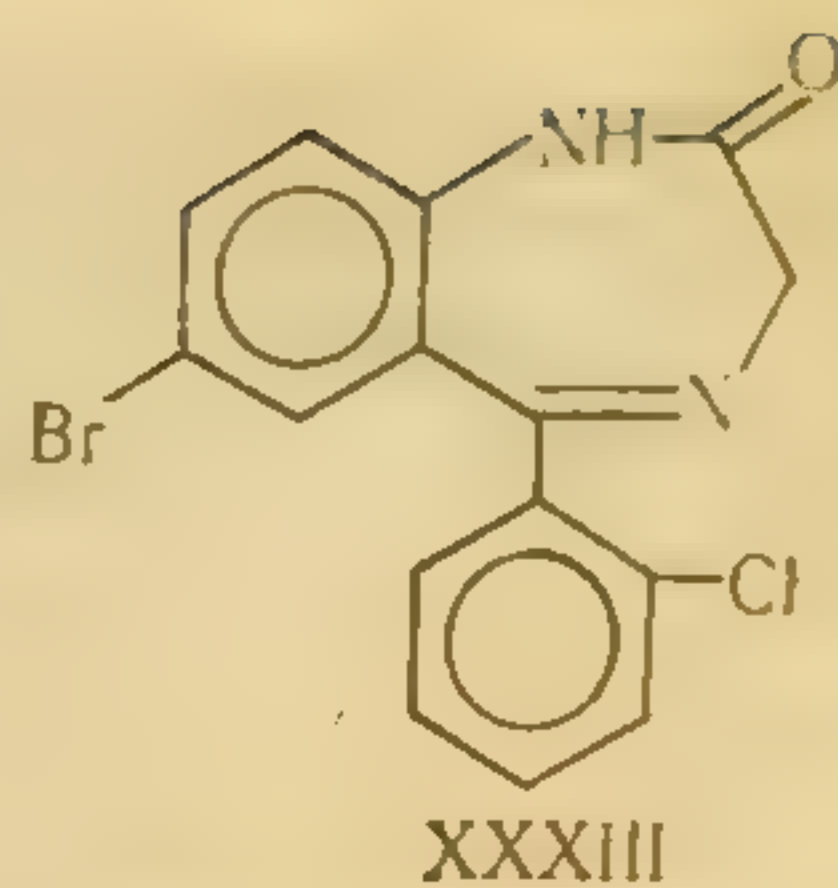
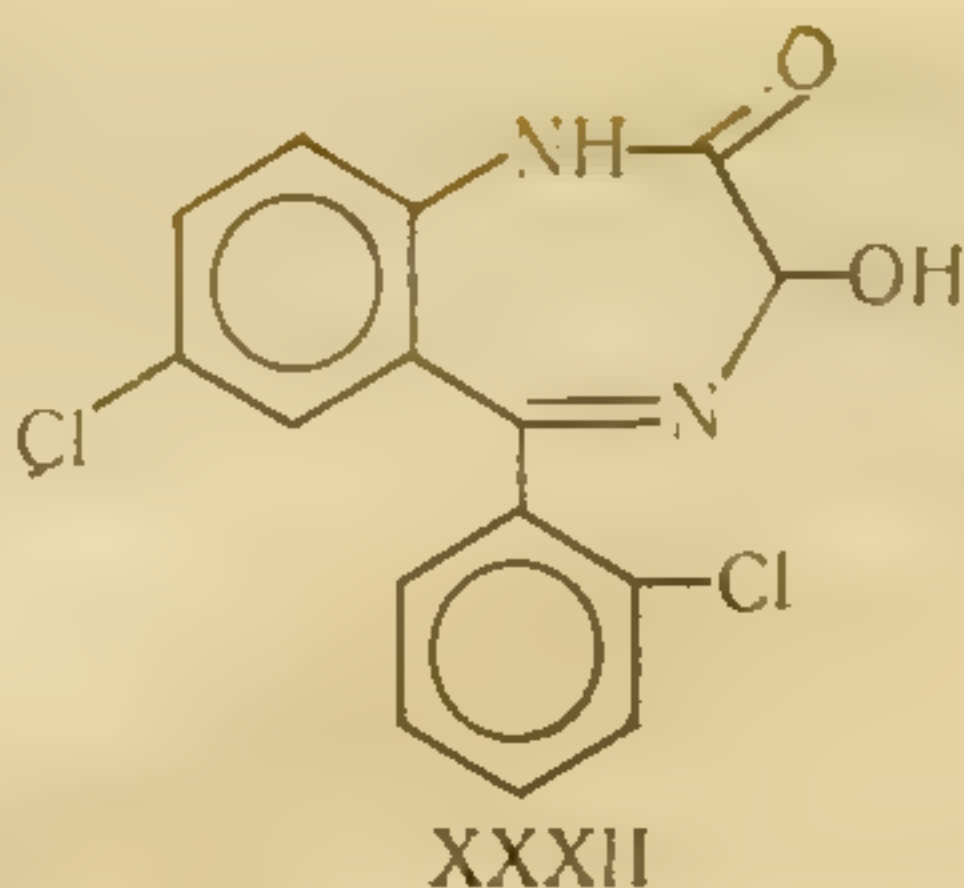
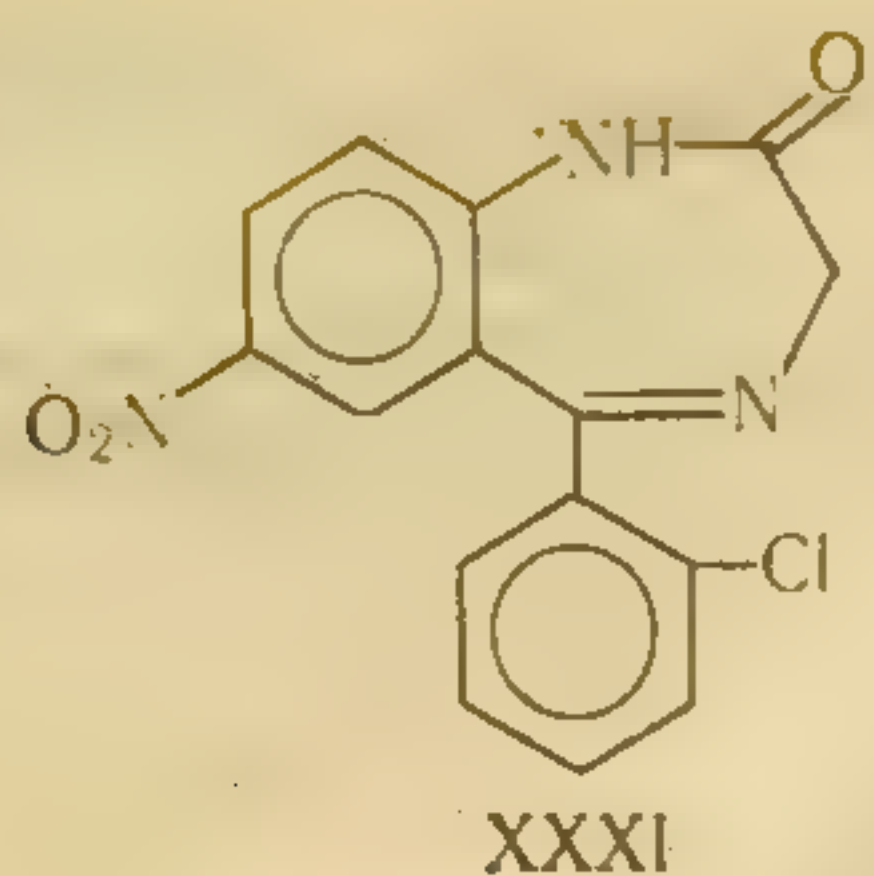
N-Окиси 3Н-1,4-бенздиазепинов оказались весьма интересными психоактивными соединениями. Одно из них — хлордиазепоксид (либриум, элениум, XXVII) — вскоре было предложено для при-



менения в медицине в качестве транквилизирующего, миорелаксанта и седативного средств [12].

Благодаря уникальным психотропным свойствам 1,4-бенздиазепинов исследования в области химии этого класса получили широкое развитие. Особенно интенсивно изучаются 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, среди которых обнаружены препараты, значительно превосходящие по своим психофармакологическим свойствам хлордиазепоксид — диазепам (валиум, седуксен, XXVIII), оксазепам (тазепам, XXIX), нитразепам (могадон, эуноктин, XXX), клоназепам (XXXI), лоразепам (XXXII), феназепам (XXXIII) и др.:





В последние годы особый интерес вызывают разнообразные гетероциклические системы, представляющие собой 1,4-бенздиазепины с аннелированными ядрами.

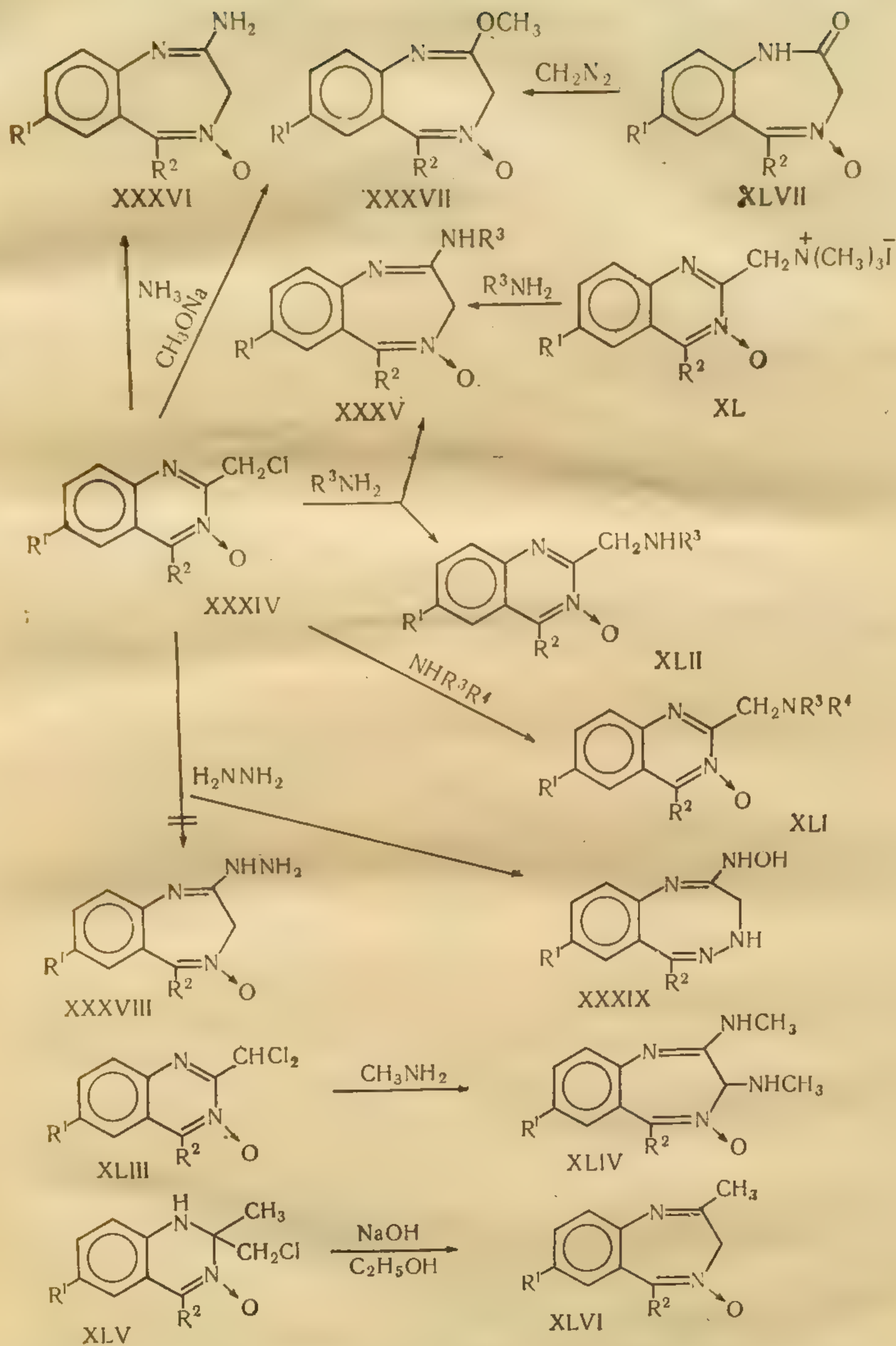
3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Впервые 4-окиси 3Н-1,4-бенздиазепинов были получены по методу расширения кольца 3-окисей 2-хлорметилхиназолинов (схема 1). Перегруппировка протекает в три стадии. На первой стадии нуклеофильный агент атакует атом углерода в положении 2 хиназолинового ядра, имеющий благодаря индукционному влиянию $N \rightarrow O$ -группы частичный положительный заряд. Вторая стадия процесса заключается в разрыве связи C^2-N^3 . На третьей стадии образуется новая связь $C-N$ между N-оксидным атомом азота и атомом углерода метиленовой группы с элиминированием иона хлора. Такая же перегруппировка происходит при взаимодействии веществ типа XXXIV с аммиаком [13] и метилатом натрия [14]. По-видимому, реакция N-окисей XL с первичными аминами, приводящая к соединениям XXXV, протекает аналогично [16].

При действии на соединения XXXIV вторичных аминов (кроме диметиламина и пирролидина) получают соответствующие аминометилхиназолины XLI [11, 13]. Последние выделены в некоторых случаях в качестве побочных продуктов взаимодействия хиназолинов XXXIV с первичными аминами [17]. При взаимодействии соединений XXXIV с гидразином образуются не 2-гидразино-3Н-1,4-бенздиазепины XXXVIII, как считали ранее [15], а изомерные им 2-гидроксиламино-1,4-5-бензтриазионы XXXIX [18]. 3-Окиси 2-хлорметилхиназолинов с электродонорными заместителями в положениях 6 и 8 дают лишь продукты замещения в боковой цепи. Обязательным условием перегруппировки является наличие в 2-хлорметилхиназолинах N-оксидной группировки. Соединения, не имеющие этой группы, реагируют с основаниями только с образованием продуктов замещения в боковой цепи, что подтверждает справедливость вышеприведенных представлений о механизме данной перегруппировки. Другим подтверждением служит тот факт, что действие метиламина на 2-дихлорметилхиназолин-3-оксиды приводит к 4-окисям бис-метиламино-1,4-бенздиазепинов XLIV [19].

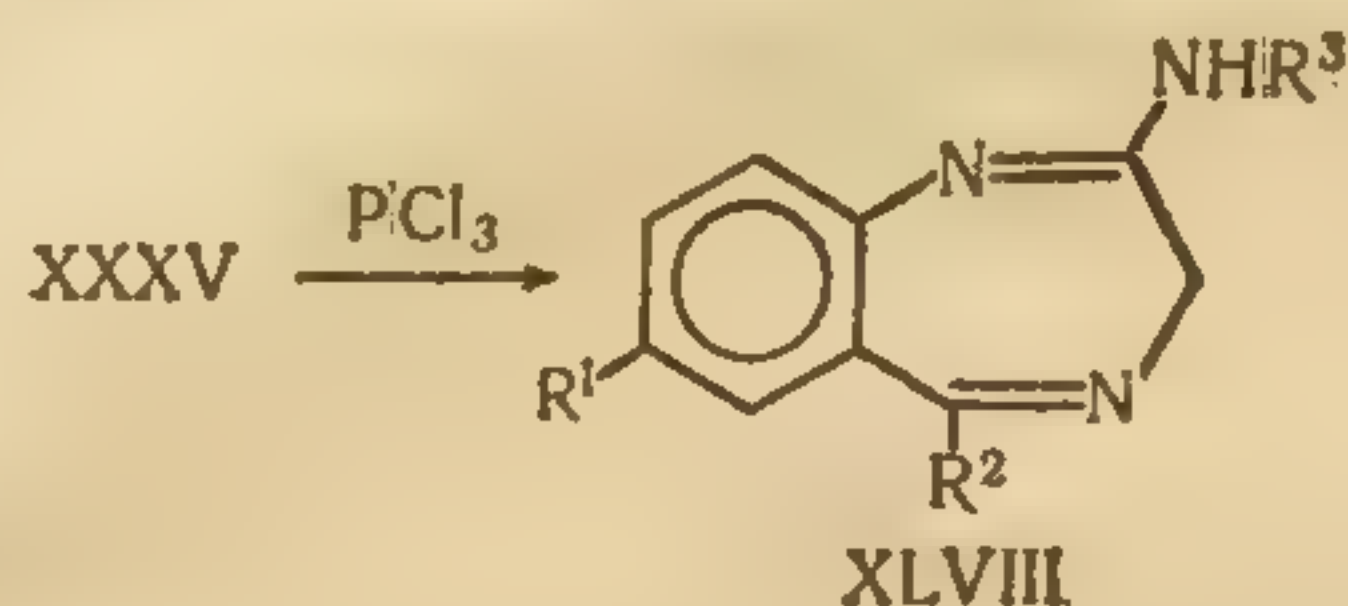
В патентной литературе имеется указание на то, что при действии щелочи на N-окиси 2-метил-2-хлорметилхиназолинов XLV образуются 4-окиси 2-метил-3Н-1,4-бенздиазепинов [20]. N-Окиси

Схема 1

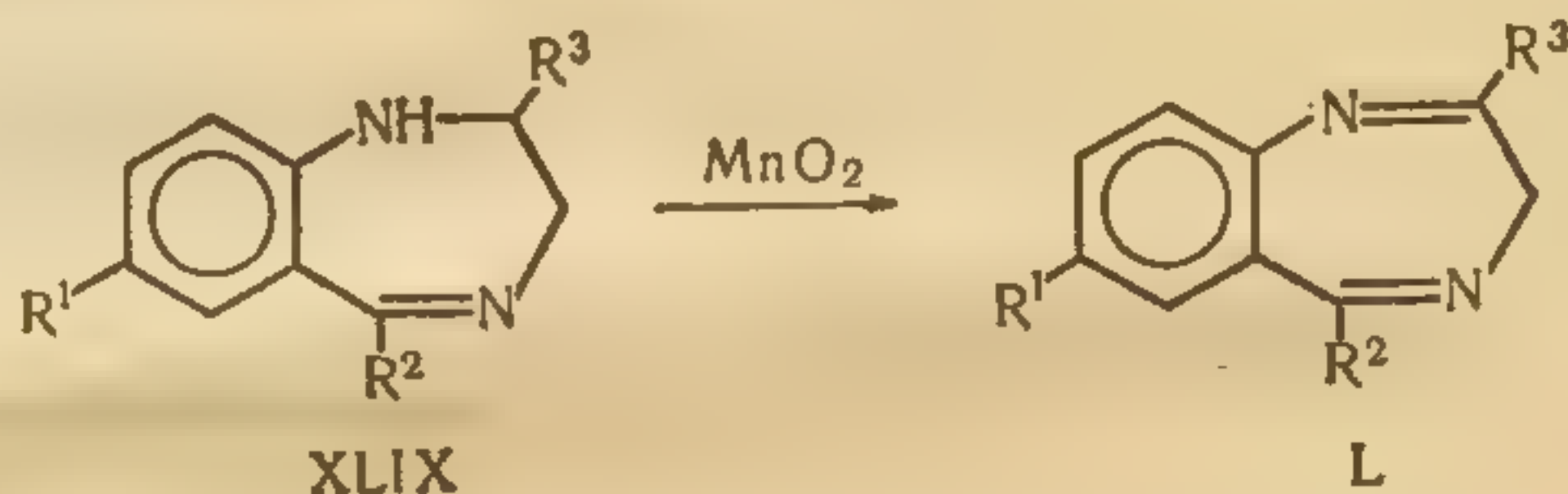


3Н-1,4-бенздиазепинов можно синтезировать действием диазометана на 4-окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов XLVII [21].

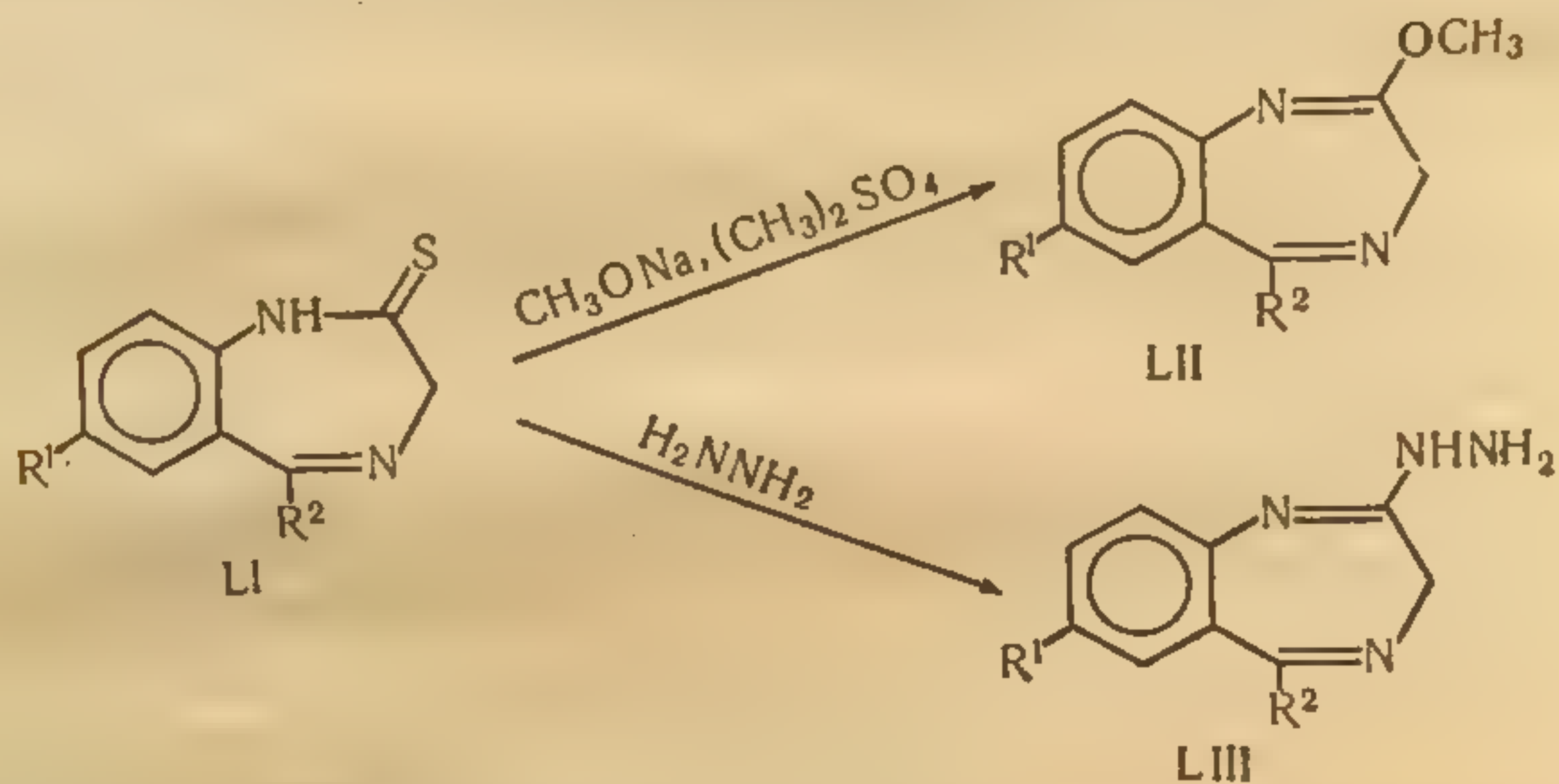
3Н-1,4-Бенздиазепины получают из различных производных 1,4-бенздиазепинов восстановлением 4-окисей типа XXXV [11]



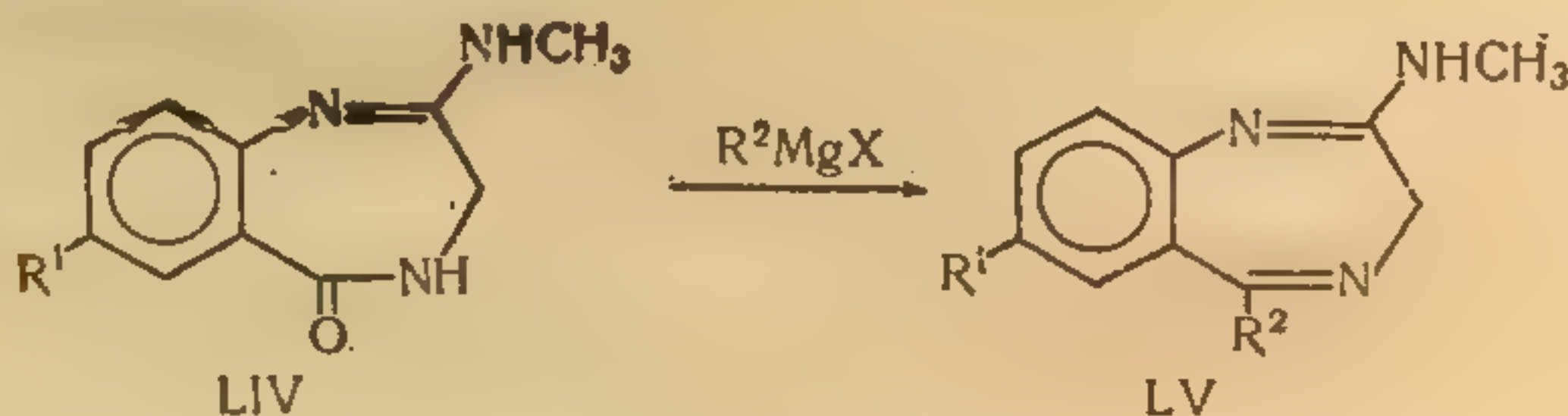
окислением гидрированных 1,4-бенздиазепинов, например веществ XLIX [22]



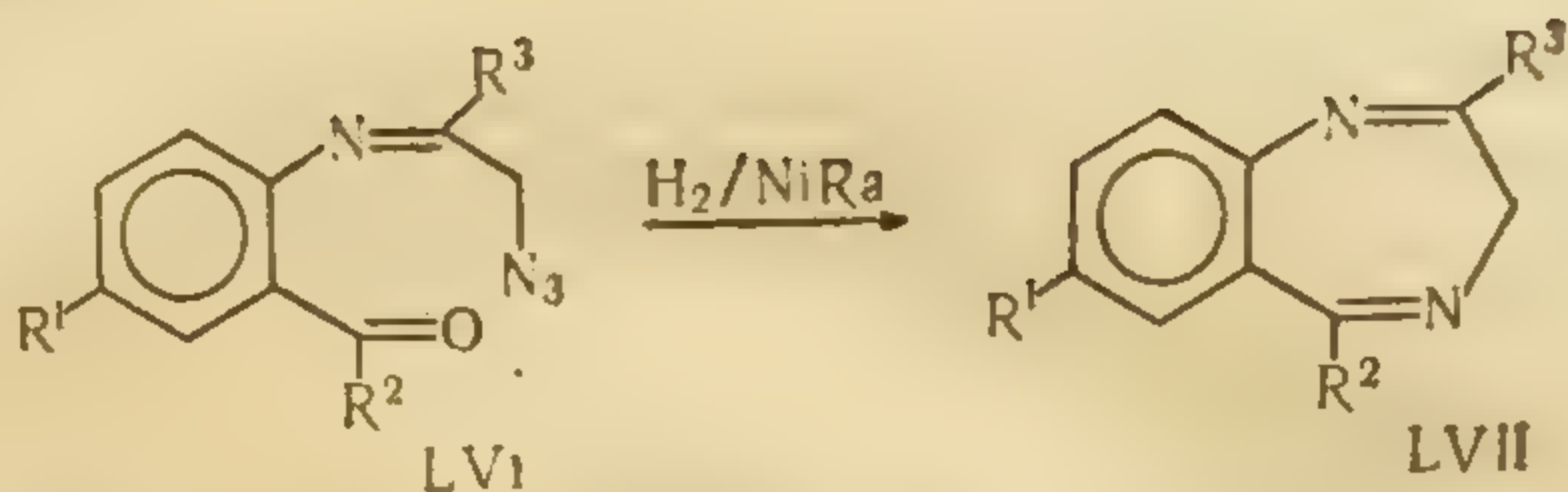
действием на 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионы LI алкилирующих агентов либо азотистых оснований [23]



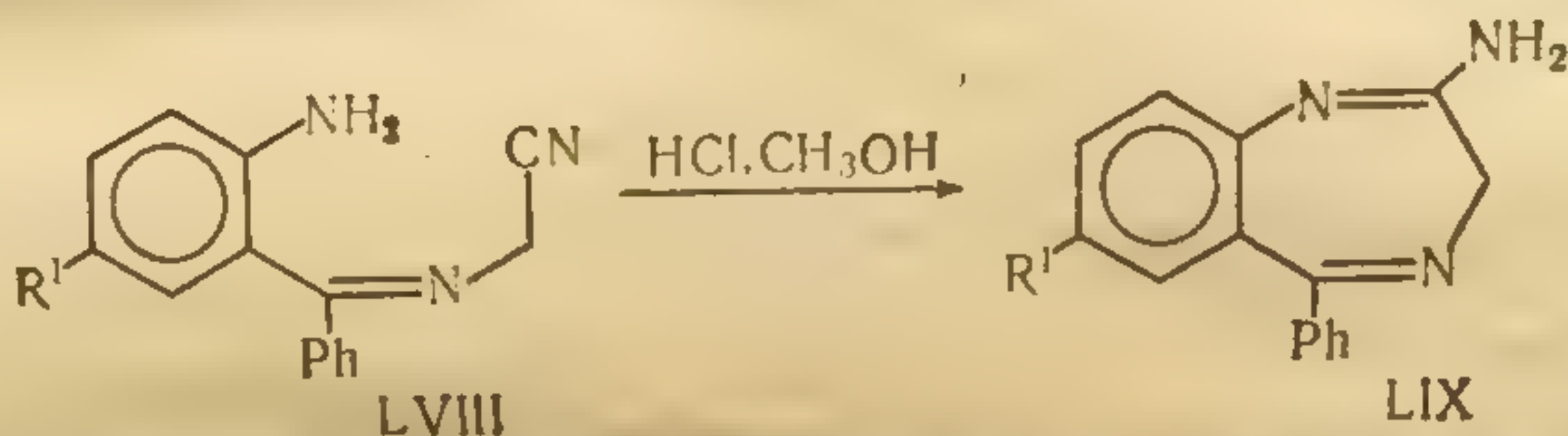
взаимодействием 3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-онов LIV с реактивами Гриньяра [24]



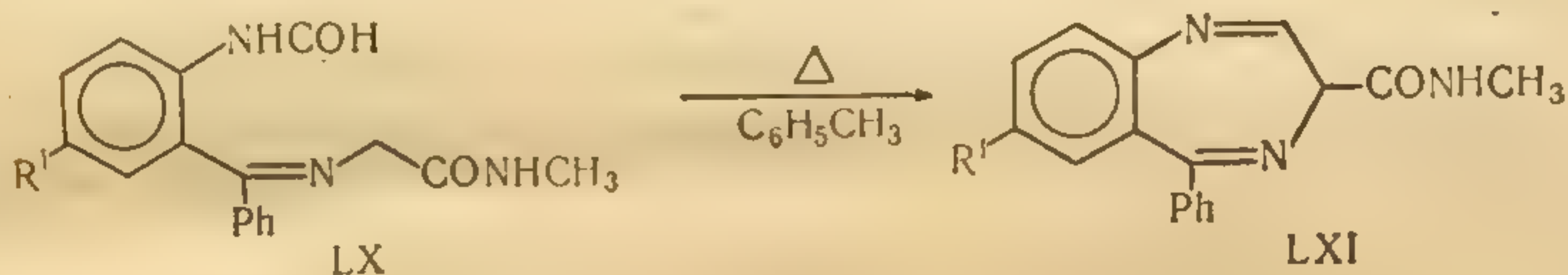
Кроме того, 3Н-1,4-бенздиазепины могут быть получены восстановительной циклизацией 2-(β-азидо)этиледенаминобензофено-



при действии на 2-аминофенилбензилиденаминоацетонитрилы LVIII соляной кислоты в метаноле [26]

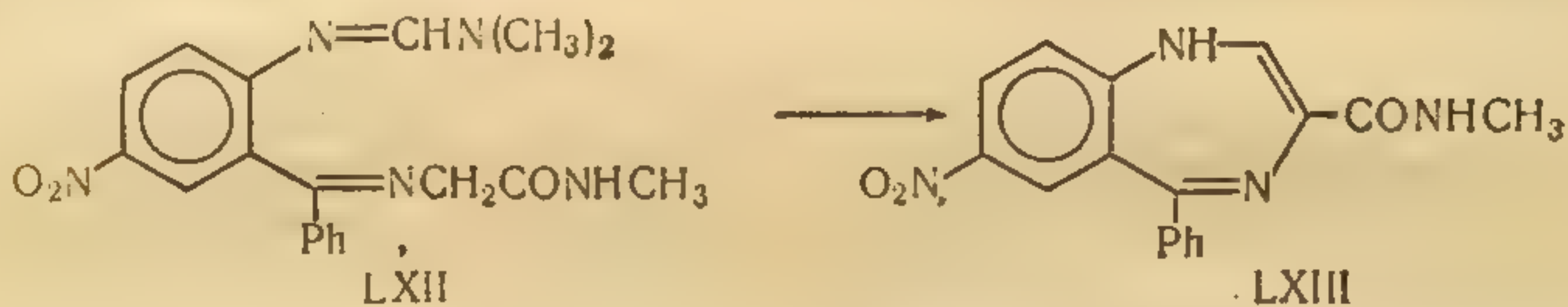


и циклизацией (2-формаминофенил)бензилиденамино-N-метилацетамидов LX [27]

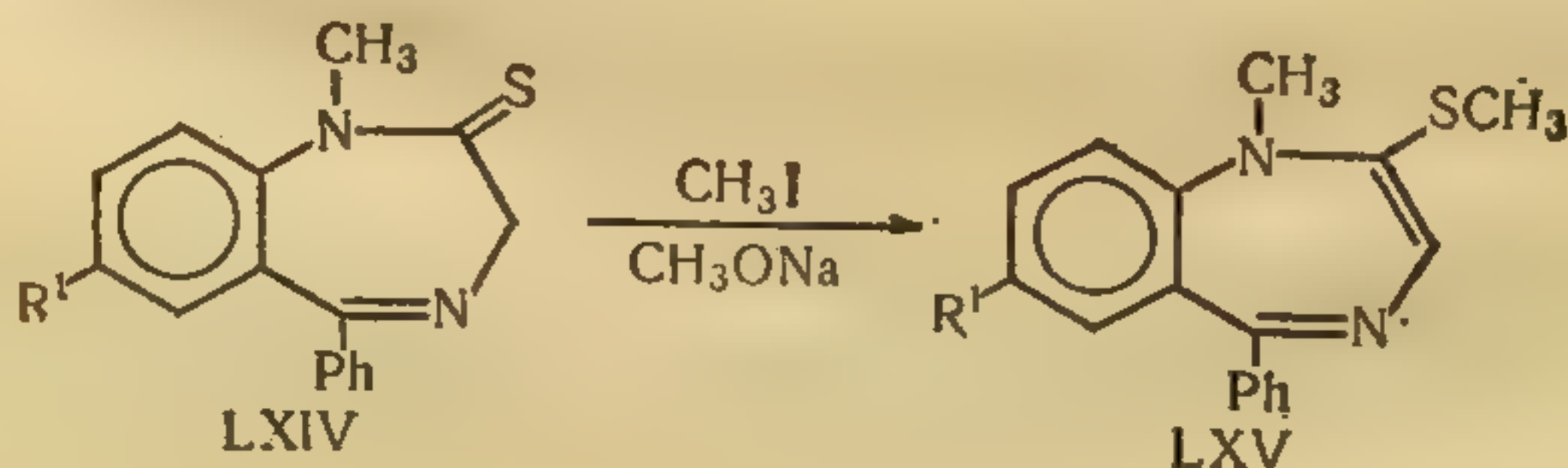


1H-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Известно несколько представителей данного ряда. 7-Нитро-3-метилкарбамоил-5-фенил-1H-1,4-бенздиазепин синтезирован циклизацией диимина LXII [28]

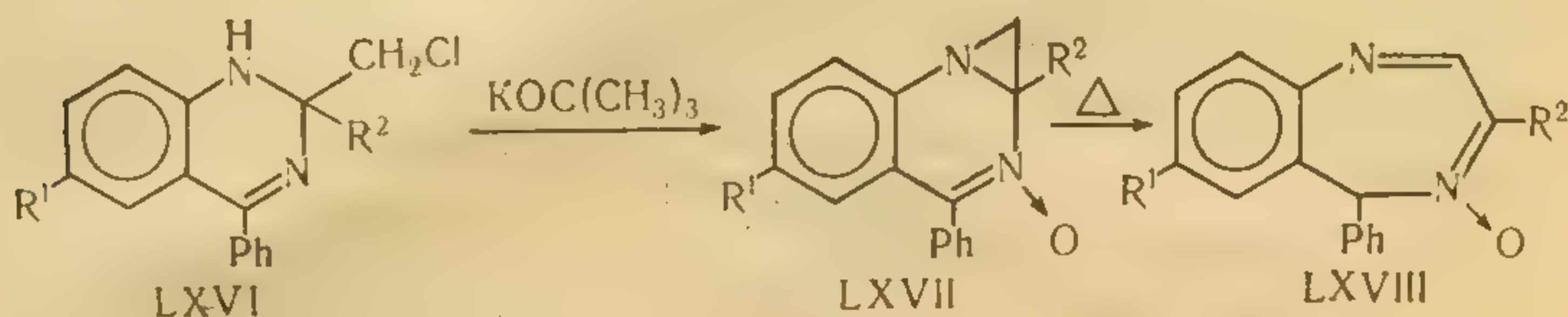


Метилирование тионов LXIV в диметилформамиде в присутствии метилата натрия протекает с образованием 2-метилмеркапто-1H-1,4-бенздиазепина LXV [29]



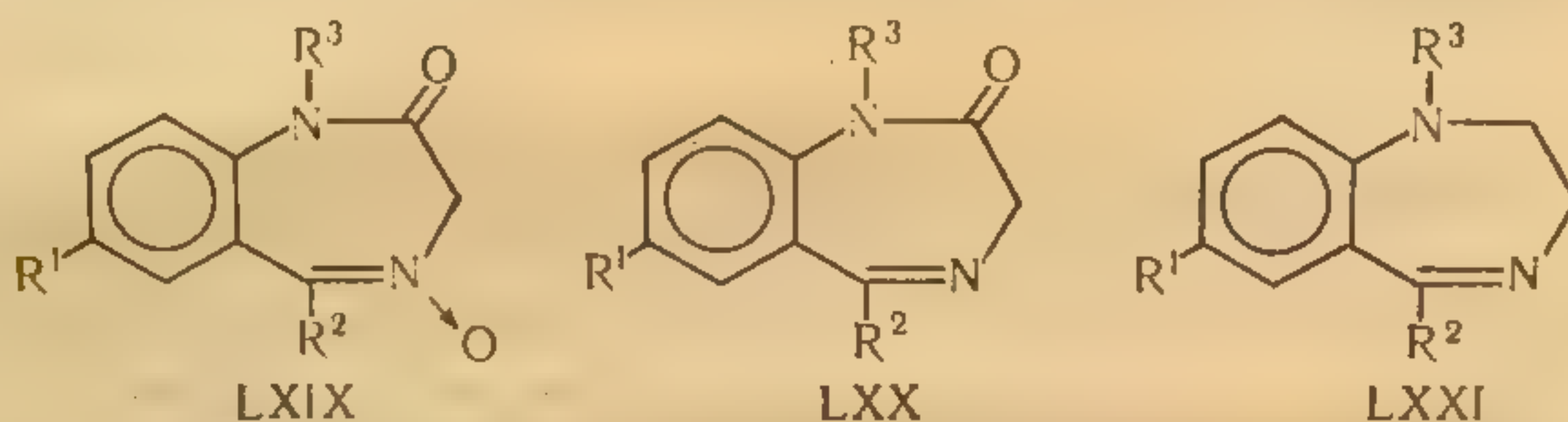
5Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

3-Окиси дигидрохиназолинов LXVI при обработке трет-бутилатом калия образуют 3-окиси азиридинохиназолинов LXVII, которые при нагревании легко изомеризуются в 4-окиси 5Н-1,4-бенздиазепинов [30]

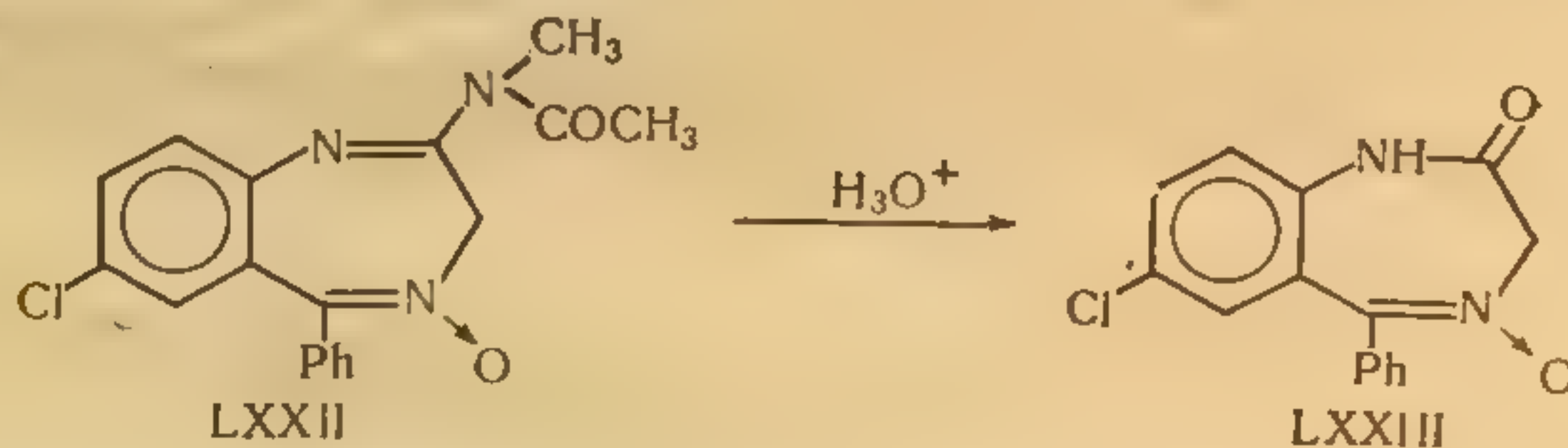


1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Среди гидрированных производных 1,4-бенздиазепинов наиболее изучены 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины. Как уже указывалось, особенно интересны в фармакологическом отношении 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Первые работы, посвященные этим соединениям, относятся к началу 60-х годов текущего столетия, когда были описаны методы синтеза 4-окисей 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов LXIX [31], 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов LXX [31—34] и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов LXXI [35, 36]:



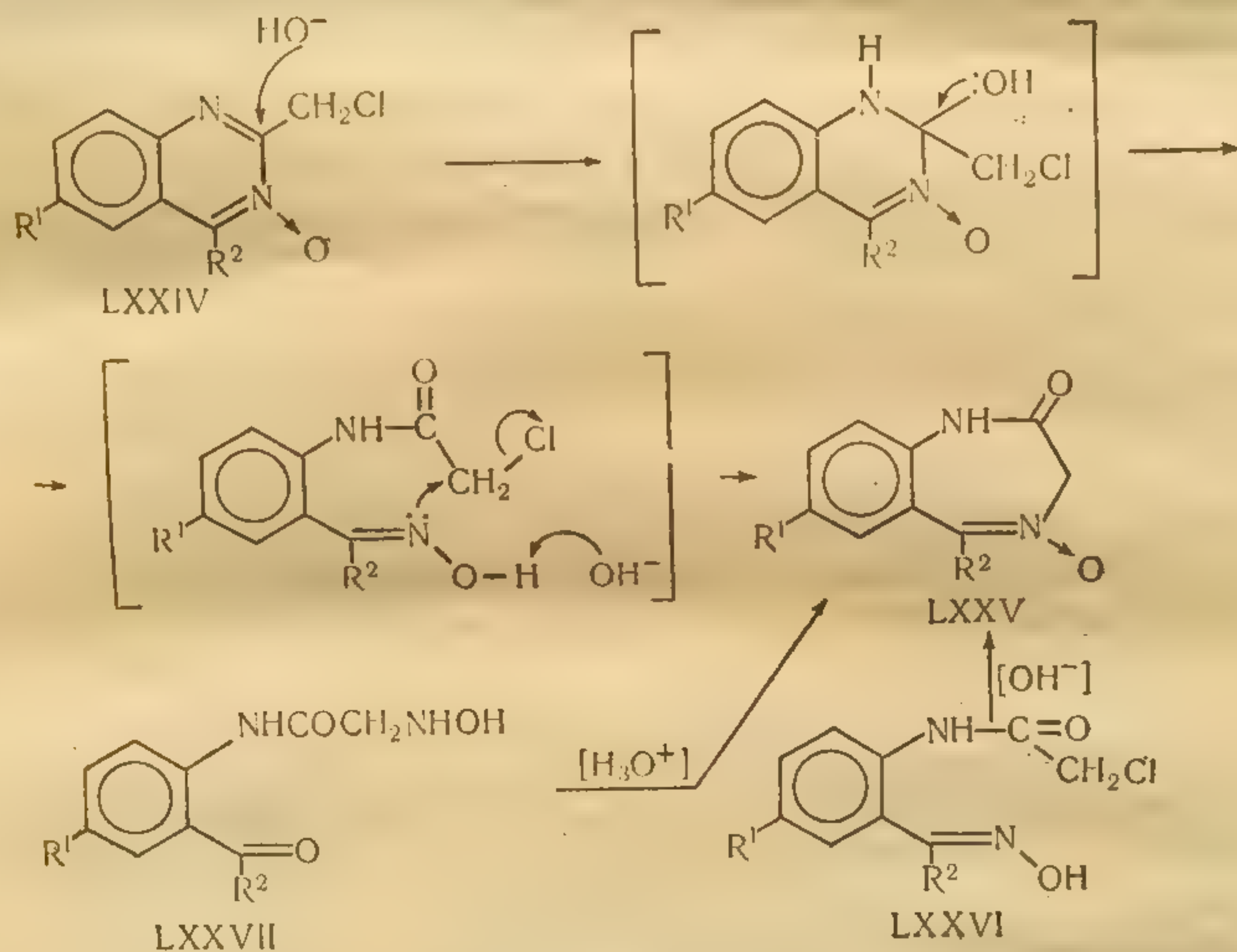
4-Окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. В ходе изучения химических свойств 4-окисей 3Н-1,4-бенздиазепинов Штернбах [31] установил, что при мягком кислотном гидролизе ацетильного производного хлордиазепоксида LXXII и при длительном стоянии на холоде водного раствора хлоргидрата хлордиазепоксида образуется 4-окись 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (демоксепам) LXXIII



Оказалось, что подобные соединения легко получают при взаимодействии 3-окисей 2-хлорметилхиназолинов LXXIV со щелочью

[32]. Этот процесс аналогичен расширению хиназолинового ядра до бенздиазепинового, имеющему место при получении 4-окисей 3Н-1,4-бенздиазепинов. Роль нуклеофильного реагента на первой стадии процесса играет гидроксильная группа.

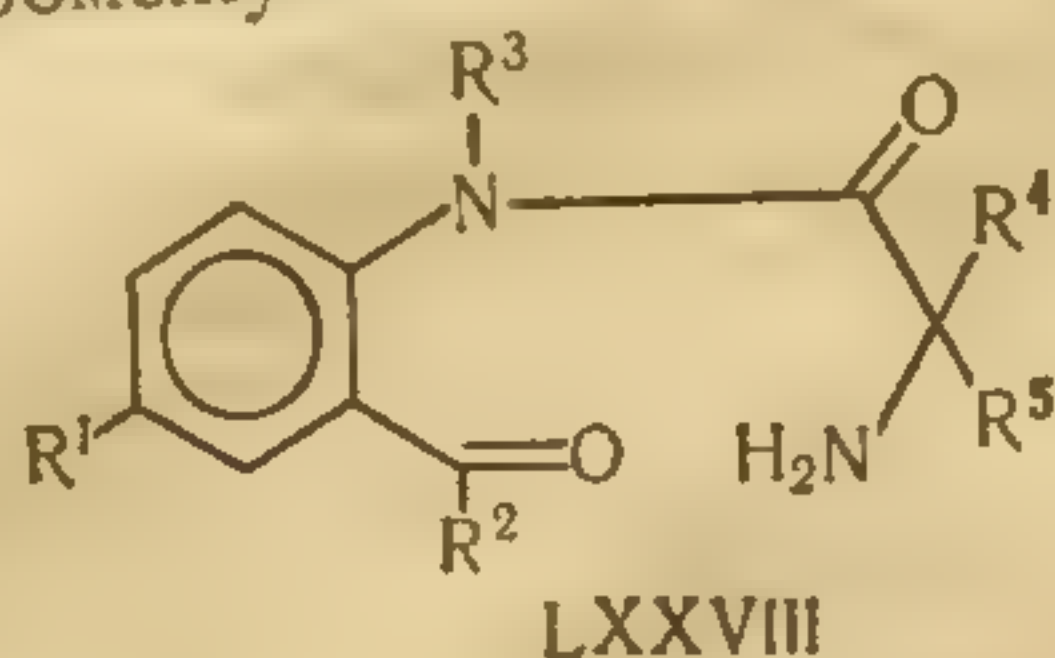
Справедливость данных представлений о механизме перегруппировки веществ типа LXXIV подтверждают следующие факты. При действии щелочи на 2-дихлорметил-6-хлор-4-фенилхиназолин-4-окись образуется 3,7-дихлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он 4-оксид [35]. Образующийся в ходе этой реакции 2-дихлорацетиламино-5-хлорбензофенон-β-оксим удалось выделить и идентифицировать. В случае хлорметильных производных LXXIV промежуточные продукты выделены не были. Однако в условиях [32] 2-хлор-ацетиламинобензофенон-β-оксими LXXVI подвергаются внутримолекулярному N-алкилированию, давая N-окиси LXXV, что позволяет рассматривать данный процесс в качестве промежуточной стадии перегруппировки:



Интересно, что оксими LXXVI циклизуются в N-окиси LXXV при нагревании в диметилформамиде в присутствии катионитов в форме натриевых солей [38]. Вещества LXXV получают также действием минеральных кислот на оксиаминоацетиламинокетоны LXXV [39]. Окисление бенздиазепинов LXX переокисями приводит к соответствующим 4-окисям LXIX [31].

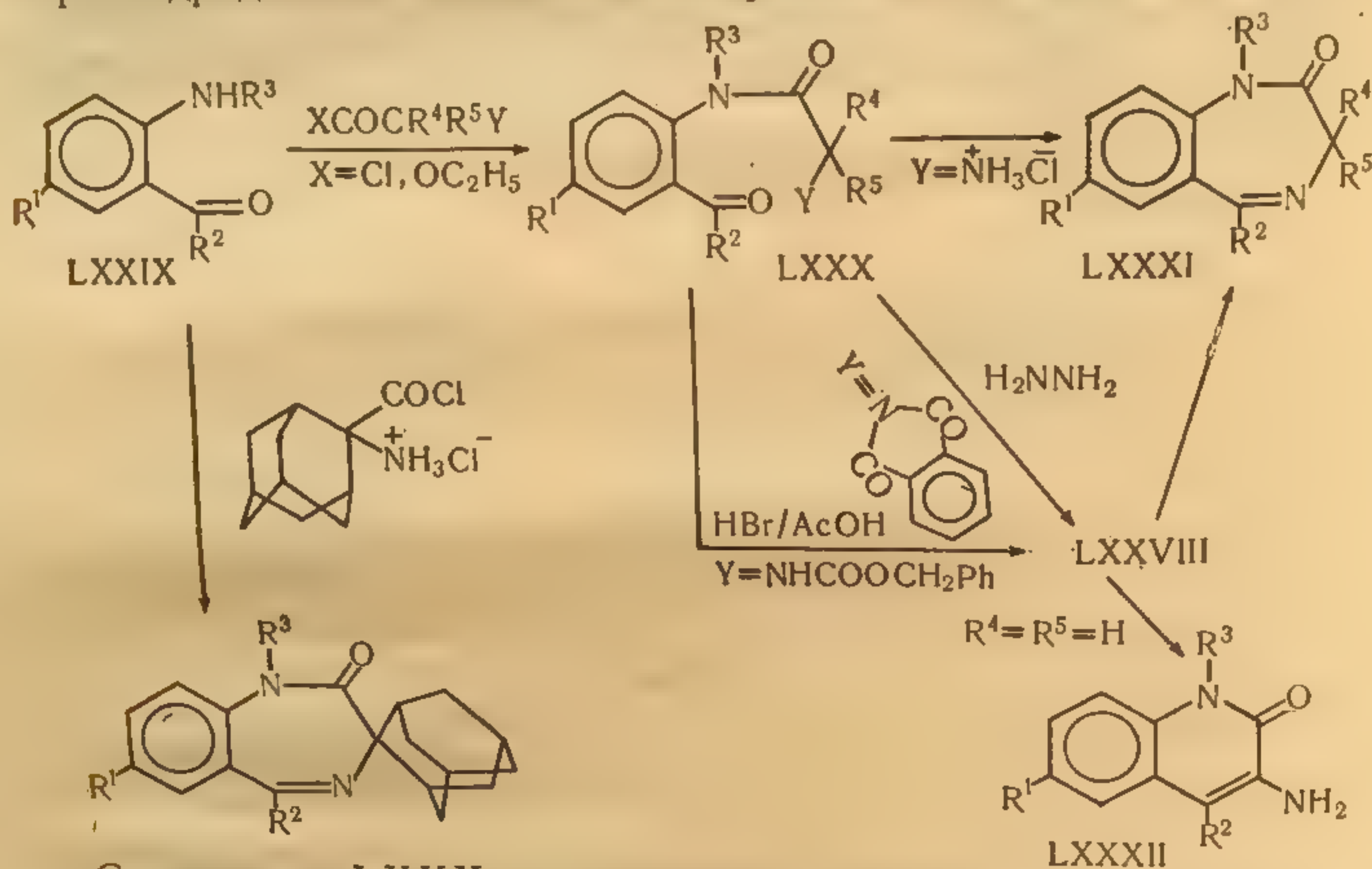
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Восстановлением N-окисей LXIX с помощью треххлористого фосфора либо водорода над никелем Ренея получены бенздиазепины LXX [31]. Обнаружение в ряду этих веществ ценных психотропных средств (диазепама,

нитразепама, оксазепама и др.) стимулировало развитие различных методов их синтеза. Многие из известных в настоящее время способов получения 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, по сути, сводятся к синтезу промежуточных веществ типа LXXVIII



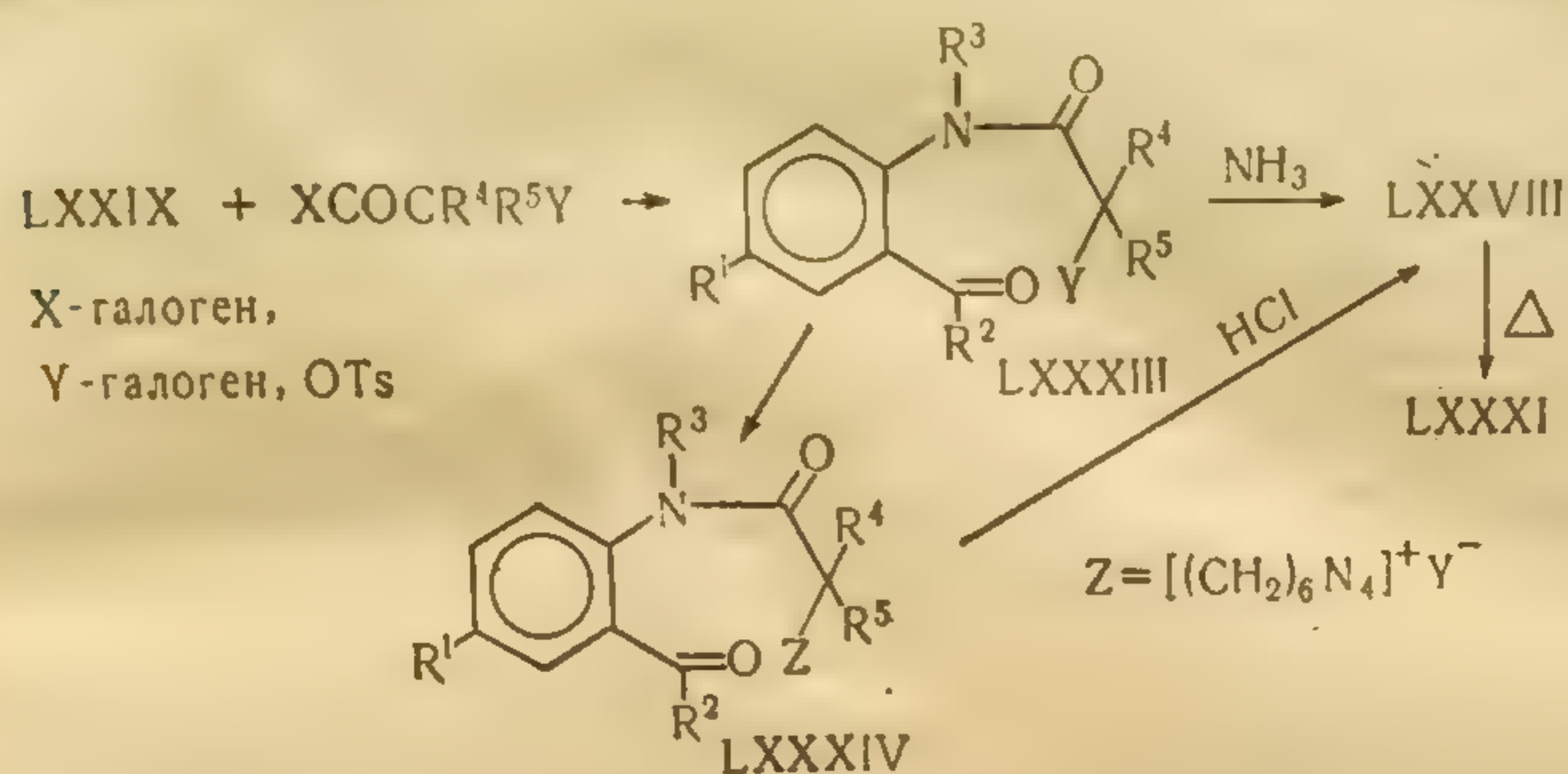
и их последующей циклизации. В ряде случаев циклизацию соединений LXXVIII проводят без выделения и очистки последних.

Один из простейших методов получения бенздиазепинонов-2 заключается в конденсации ароматических аминокетонов (или аминоальдегидов) LXXIX с различными производными α-аминокислот: хлоргидратами эфиров [32—34] и галогенангидридами [32, 40, 41], фталимидоацетилгалогенидом [42], карбобензоксиглицилхлоридом [43], хлорангидридом 2-аминоадамантанкарбоновой-2 кислоты [44] и пр.:



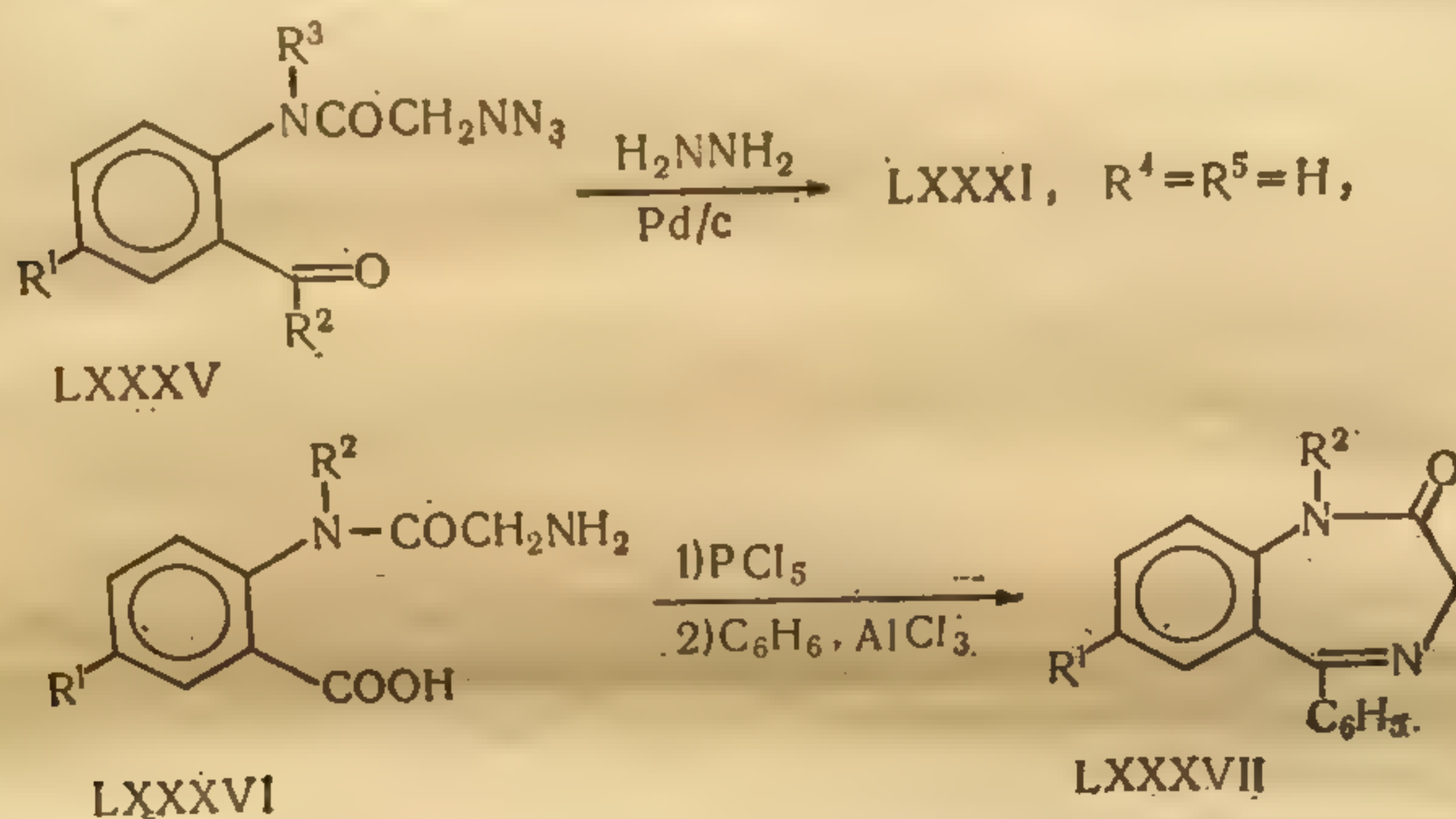
Соединения LXXX с защищенной первичной аминогруппой переводят в аминокислотные производные типа LXXVIII, применяя обычные приемы отщепления блокирующих групп. Вещества LXXVIII иногда циклизуются спонтанно, но чаще всего они циклизуются при нагревании в растворителе или без него. Иногда наблюдается образование побочных продуктов — аминокинолонов LXXXII. Соединения LXXXI синтезируют, действуя на аминокетоны (аминоальдегиды) LXXIX ацилирующими агентами типа XCOCR4R5Y с последующим замещением группы Y в соединениях LXXXIII на аминогруппу непосредственно либо через стадию об-

разования четвертичных солей уротропина и циклизацией веществ LXXVIII [34, 45, 46]:

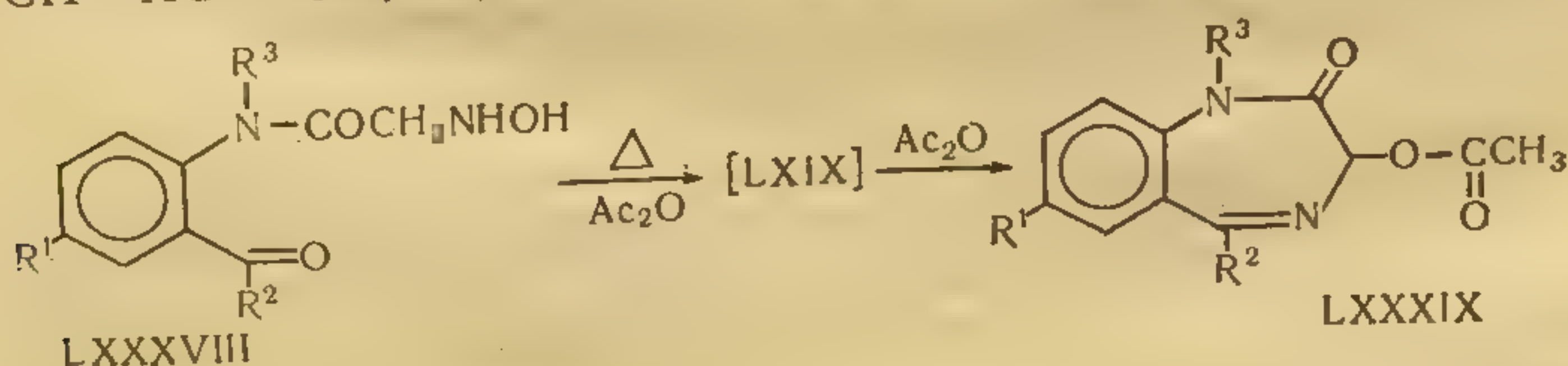


где X — галоген; Y — галоген, OTs.

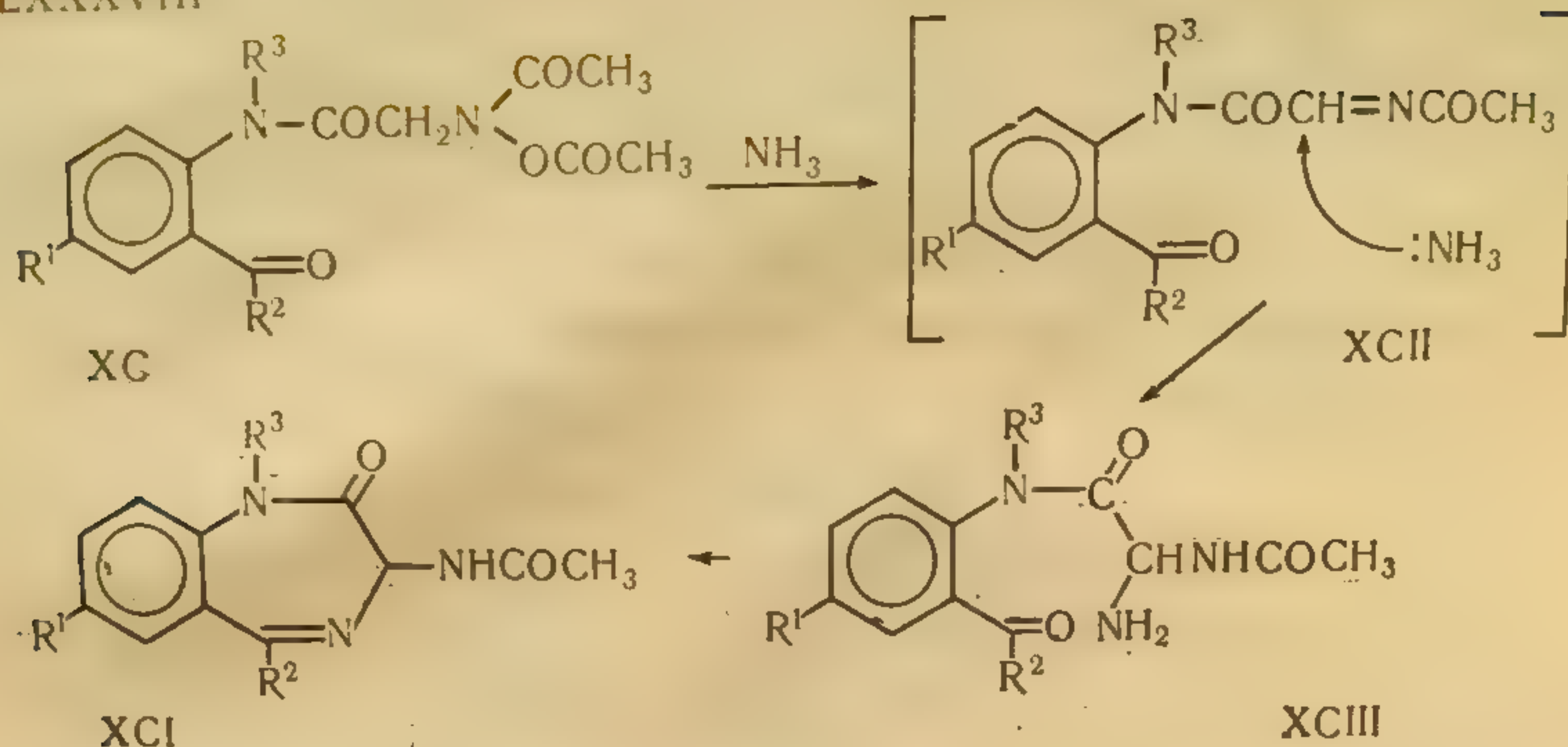
Через образование аминацильных производных типа LXXVIII протекает и получение бенздиазепинов из азидацетиламинокетонов LXXXV [47] и N-аминоацетилантраниловых кислот LXXXVI [48]:



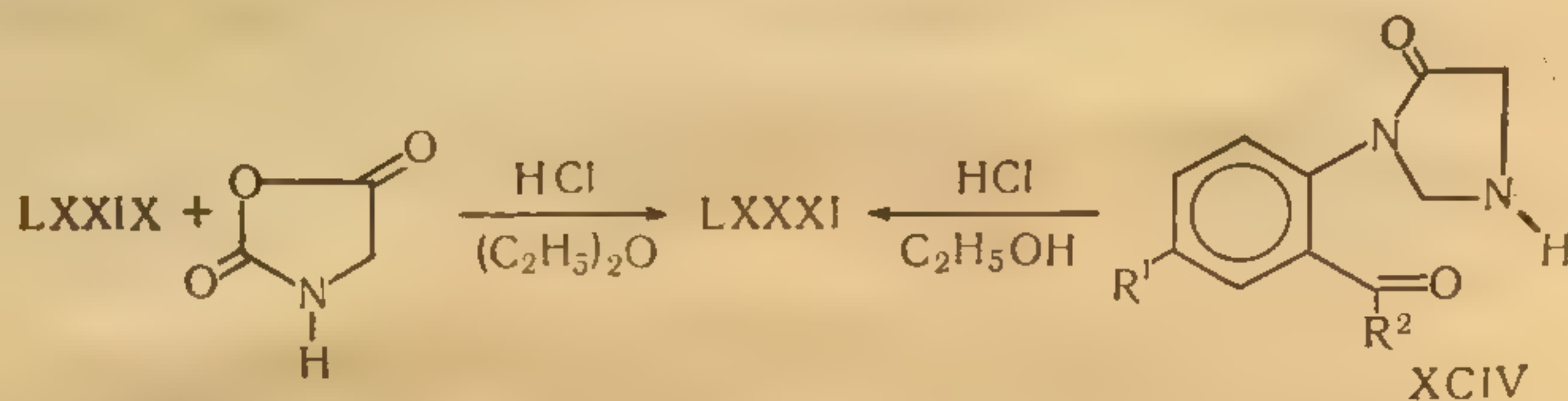
Нагреванием оксиаминоацетиламинокетонов LXXXVIII в уксусном ангидриде получают 3-ацетилоксипроизводные LXXXIX [49]. На первом этапе, по-видимому, образуются 4-окиси LXIX, которые далее при перегруппировке Полоновского дают эфиры LXXXIX. Действие на диацетильные производные гидроксиламинов LXXXVIII — XC раствора аммиака в спирте приводит к 3-ацетиламинобенздиазепинонам XCI [39, 50, 51]. Образование последних, вероятно, протекают через промежуточные соединения XCII—XCIII [39, 50, 51]:



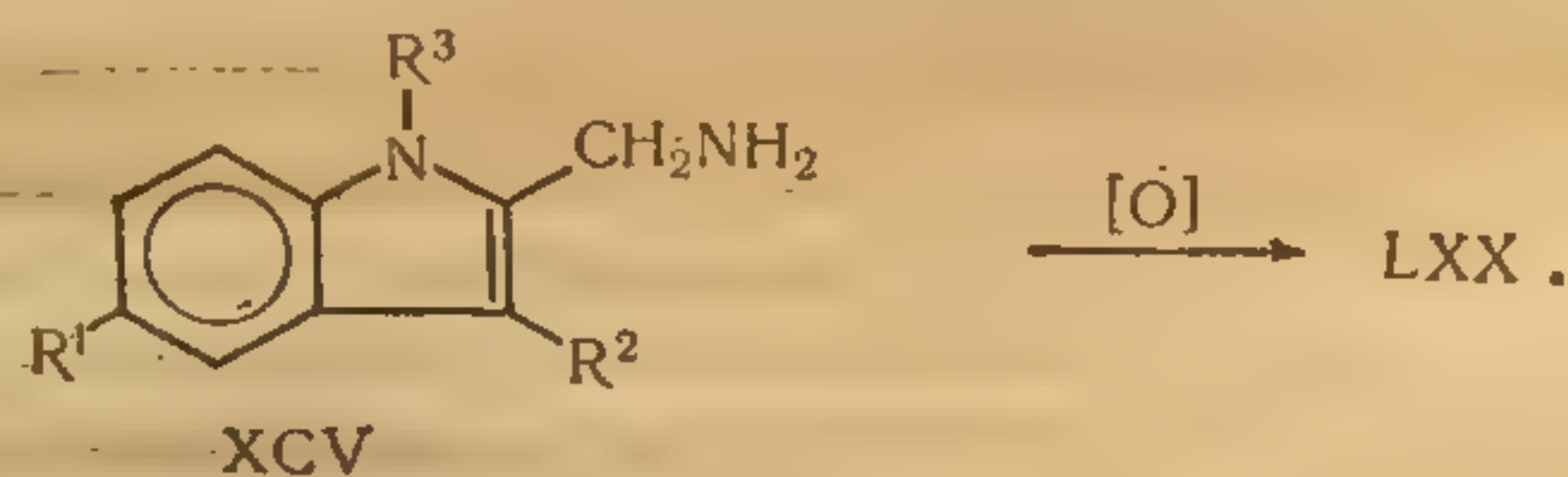
LXXXVIII



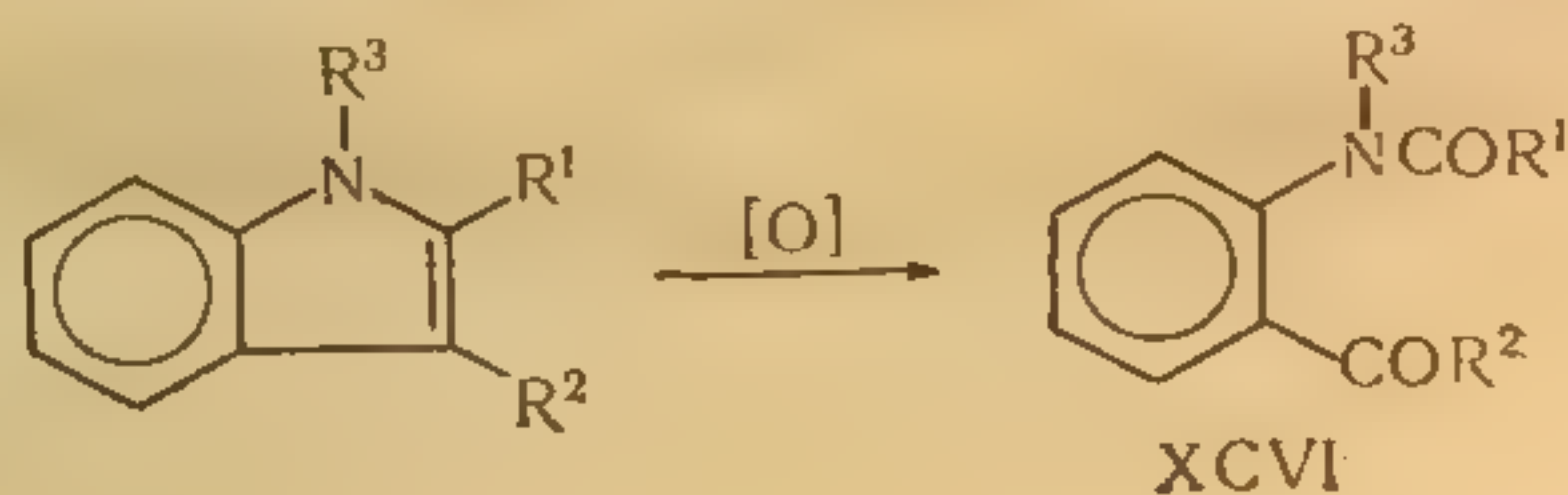
Конденсацией 2-аминобензофенонов с оксазолидин-2,5-дионом и последующей обработкой промежуточного продукта раствором хлористого водорода в эфире [52] получают соединения типа LXX. Последние образуются также при кипячении производных имидазолидона-4 XCIV в среде спирта, насыщенного хлористым водородом [53]:



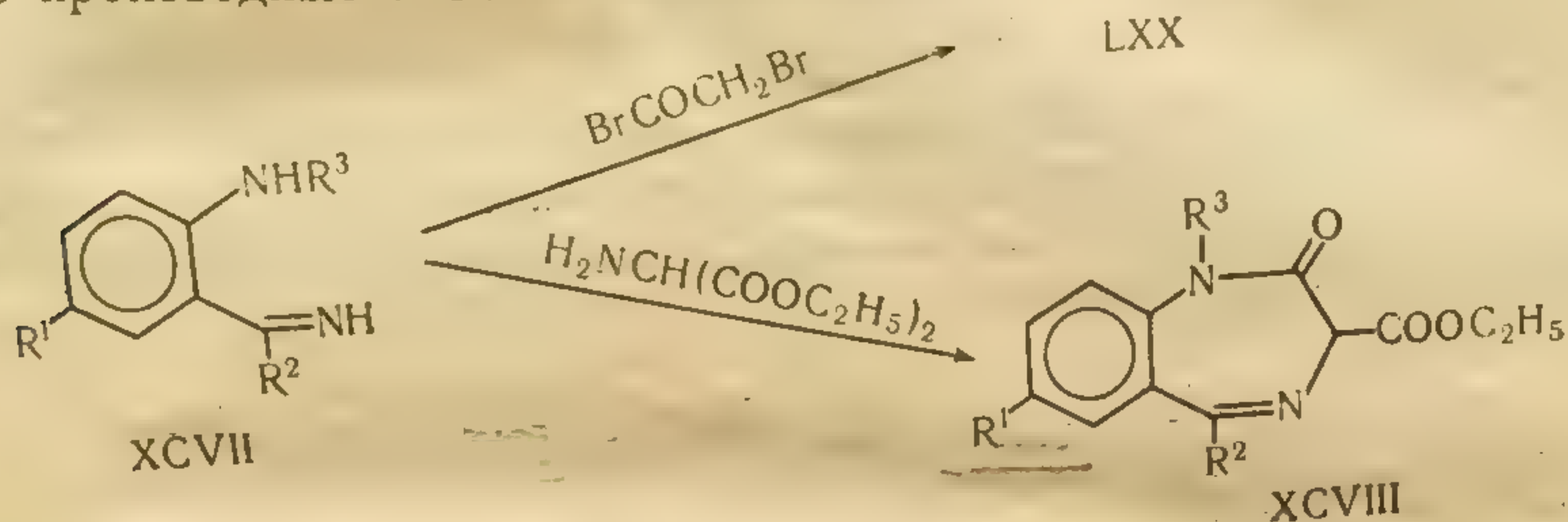
Общий метод синтеза бенздиазепинонов LXXI основан на окислении аминометилиндолов XCV перманганатом калия, хромовым ангидридом, озоном и другими окислителями [54—59]:



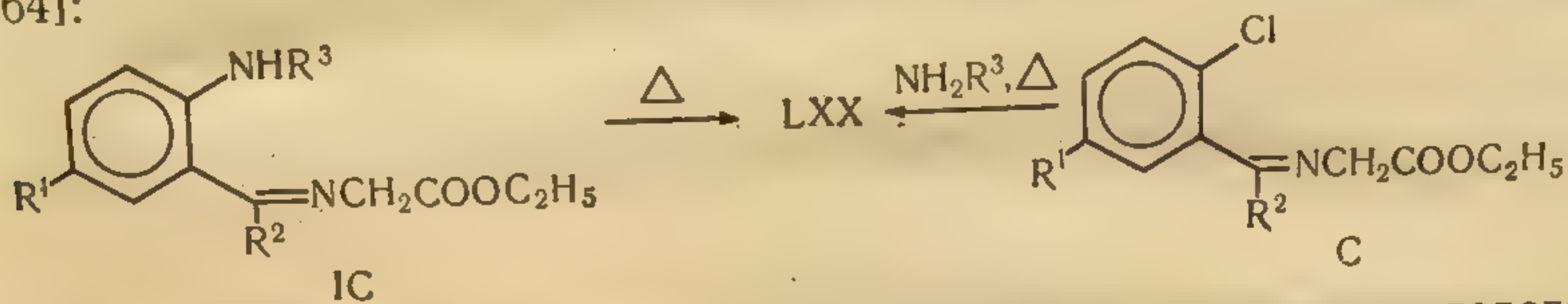
Он является модификацией описанных способов получения бенздиазепинонов типа LXX, протекающих с образованием промежуточных веществ LXXVIII, поскольку еще Шофилдом и Теоболдсом [60] показано, что окислительное расщепление двойной связи пиррольного кольца индолов приводит к N-ациламинокетонам XCVI:



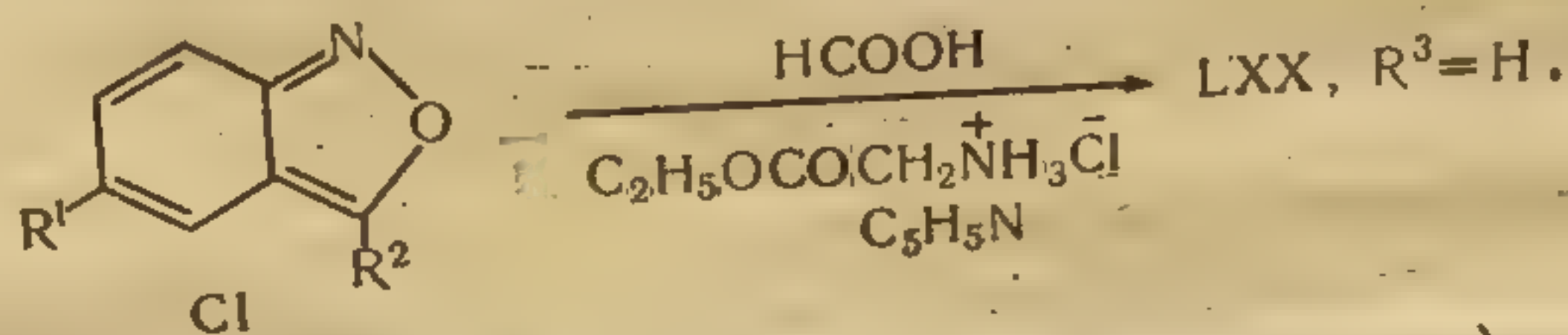
В приведенных методах синтеза 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиа-зепин-2-онов в качестве промежуточных веществ использовались ароматические аминокетоны (или альдегиды) и их производные. В случае соединений типа LXXXI промежуточными веществами являются также имины XCVII и их производные. Конденсацией кетиминов XCVII с бромацетилбромидом [61] либо аминомалоновым эфиром [62] получают соединения LXX и их 3-карбэтоксильные производные XCVIII соответственно:



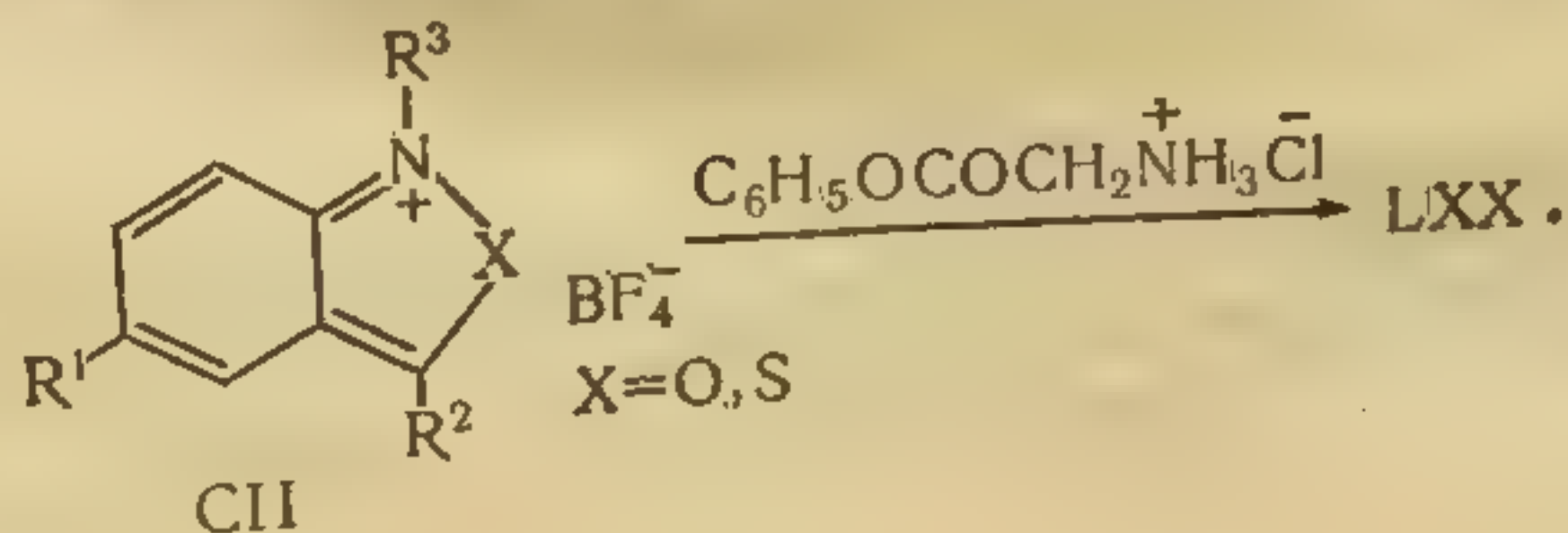
Эфиры иминокислот IC циклизуются в присутствии 2-метилимидазола при нагревании [63]. Аналогичные продукты можно получить при нагревании в автоклаве смеси эфиров C и первичного амина [64]:



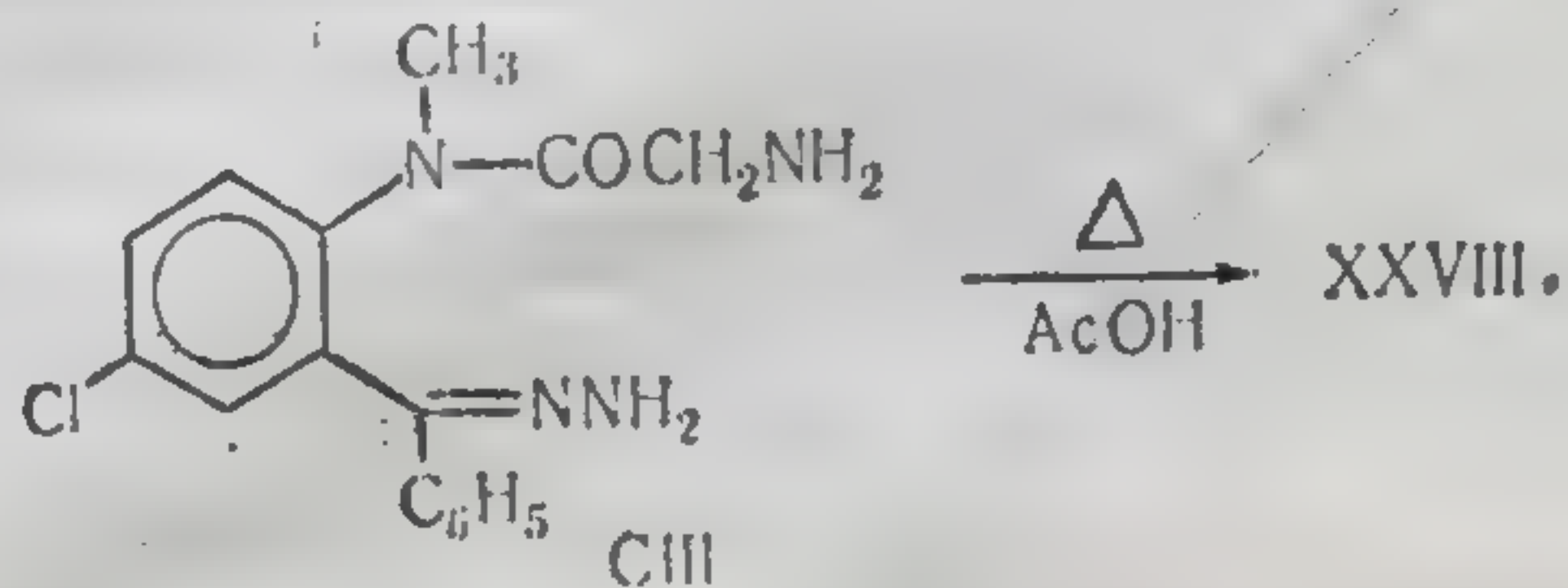
Конденсация антранилов CI с хлоргидратом глицинэтилового эфира в присутствии муравьиной кислоты, приводящая к соединениям LXX [65], по-видимому, сводится к описанному взаимодействию аминокетонов LXXIX с указанным производным глицина, так как в присутствии восстановителей из антранилов образуются аминокетоны типа LXXIX ($\text{R}^3 = \text{H}$) [66]:



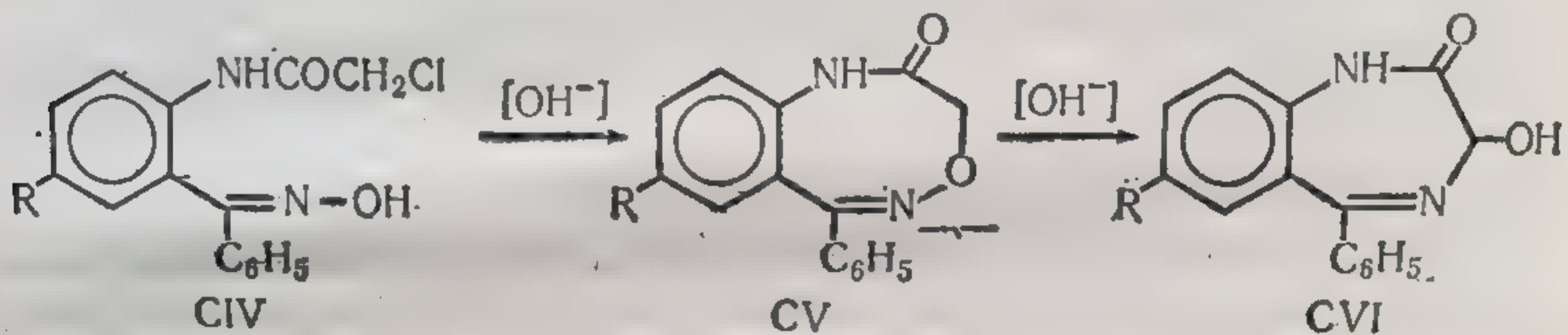
Четвертичные соли бензизооксазолов (антранилов) и бензизотиазолов CII при взаимодействии с глицинэтиловым эфиром в присутствии 2-метилимидазола также дают вещества LXX [67, 68]:



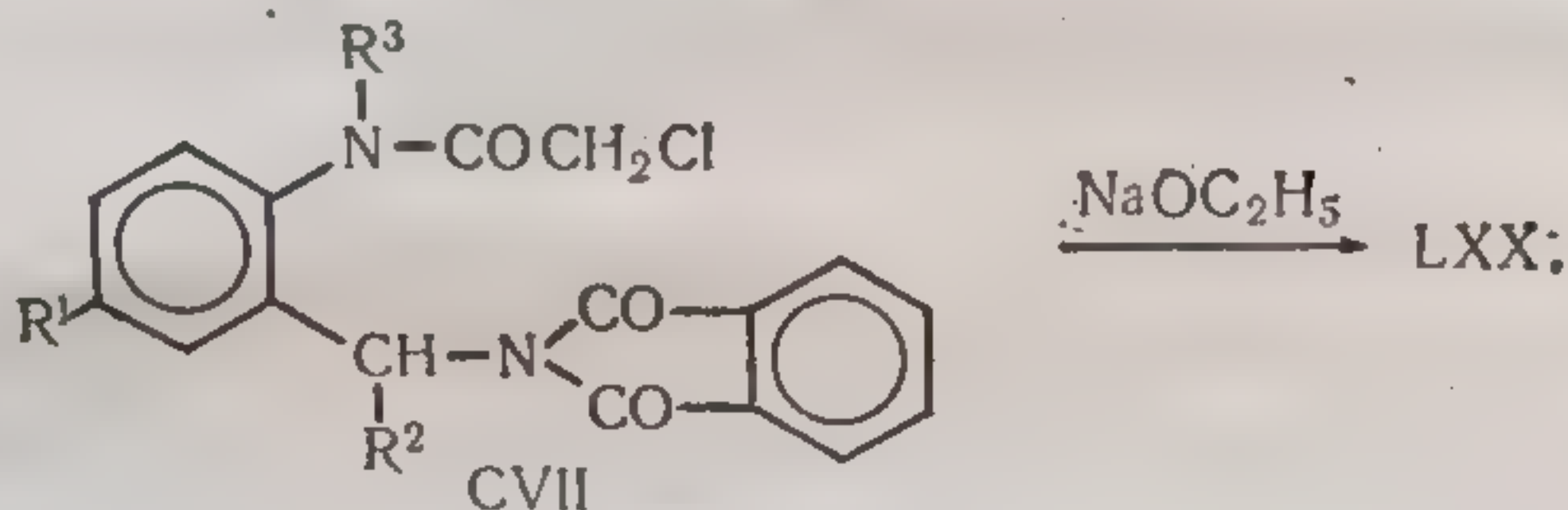
Описано получение диазепама XXVIII нагреванием в ледяной уксусной кислоте гидразона 2-(N-аминоацетил-N-метил)амино-5-хлорбензофенона CIII [69]



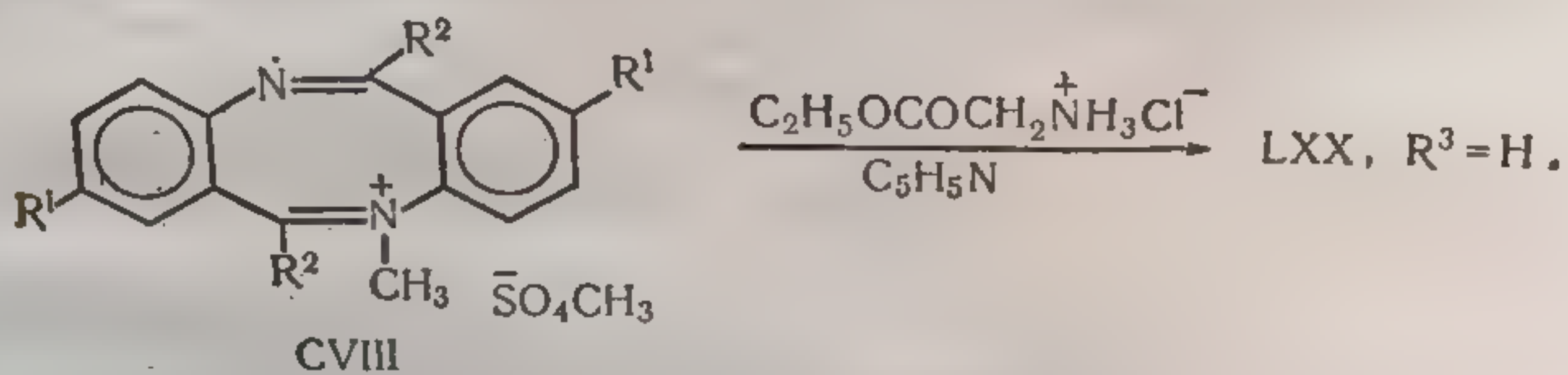
При взаимодействии α -оксимов 2-хлорацетиламинобензофенонов CIV со щелочью образуются бензоксадиазоцин-2-оны CV, которые затем изомеризуются в 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны CVI [70]:



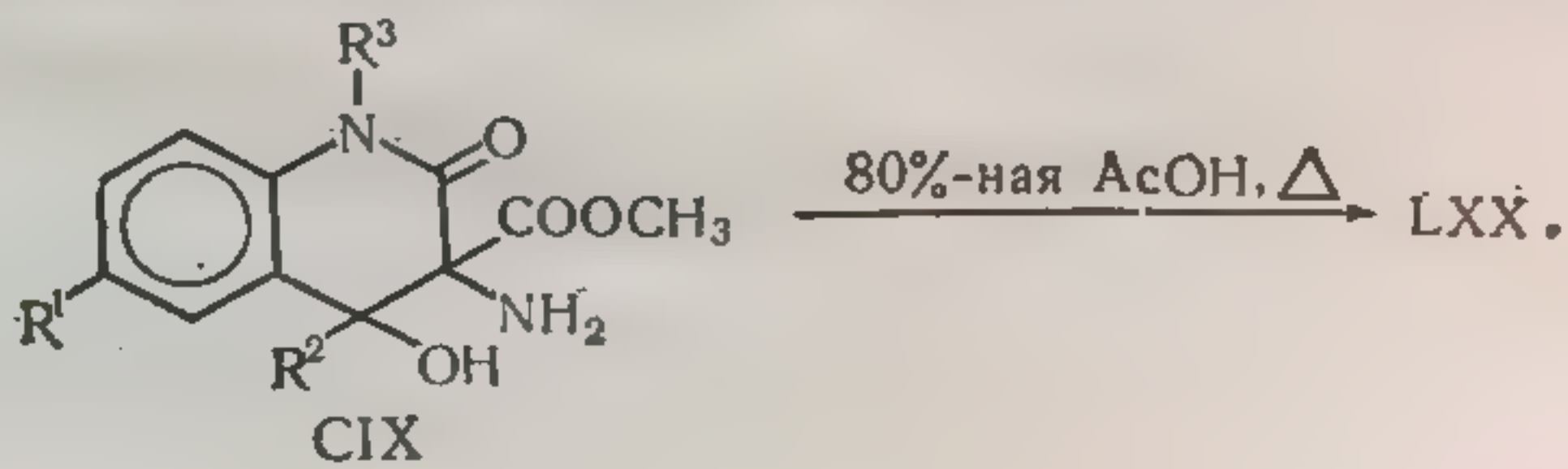
Действием этилата натрия на производные бензгидрилимида CVII получают бенздиазепиноны LXX [71]:



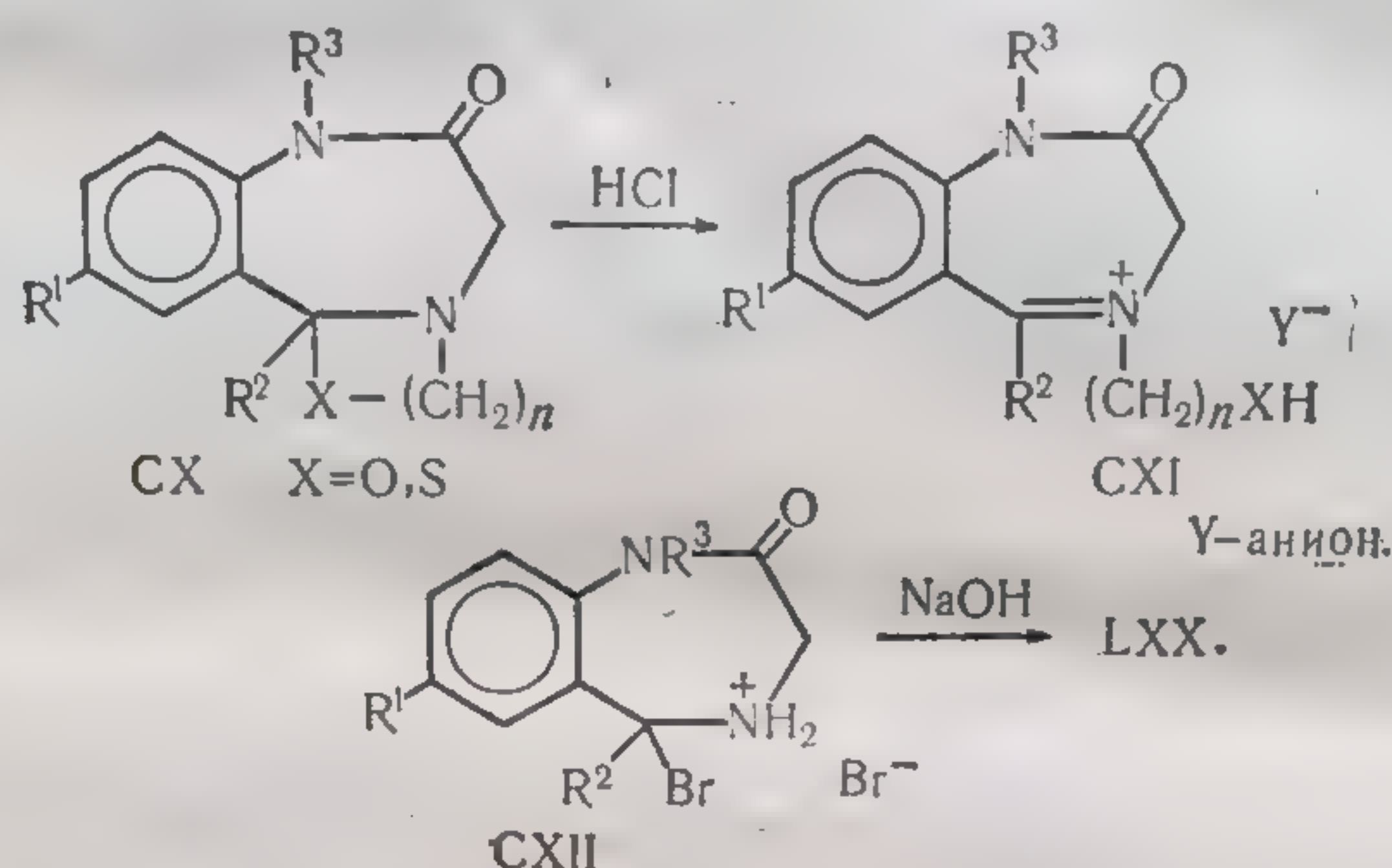
Четвертичные соли дибенз[*b, f*] [1, 5] диазоцинов CVIII при кипячении с хлоргидратом глицинэтилового эфира в среде пиридина подобно аминокетонам LXXIX образуют бенздиазепиноны LXX ($R^3 = H$) [72]:



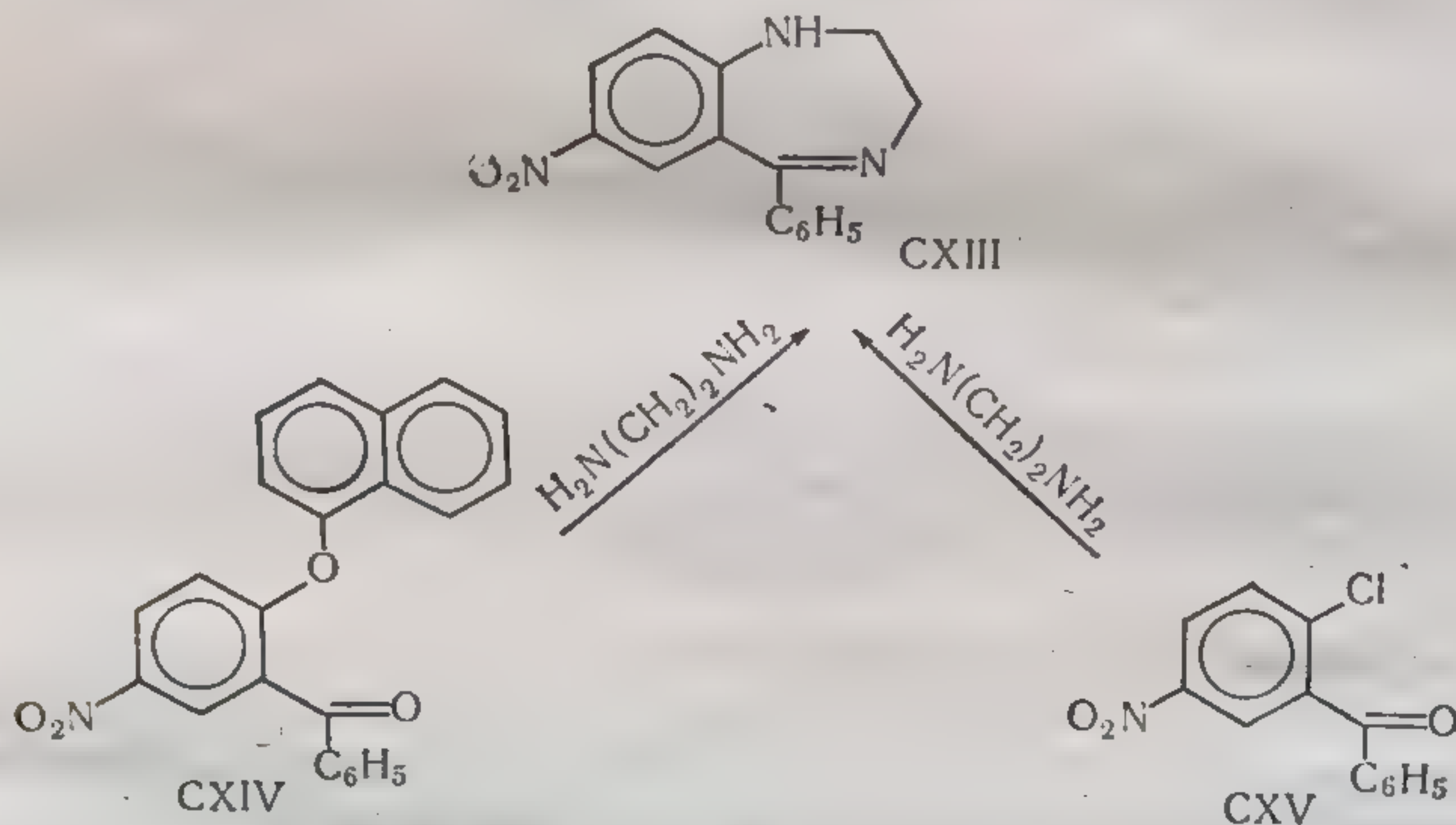
Бенздиазепиноны LXX получают кипячением в уксусной кислоте тетрагидрохинолонов СІХ [73]:



Соединения данного ряда можно синтезировать из различных производных 1,4-бенздиазепина: окислением 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-олов [74], 1,2-дигидро-3Н- и 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепинов [75—77], 2-хлорметил-3Н-1,4-бенздиазепинов [78]; гидролизом 2-гидразино-3Н-1,4-бенздиазепинов [79]; обработкой хлористым водородом конденсированных трициклических систем типа CX [80]; дегидробромированием 5-бром-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-онов CXII [81]:

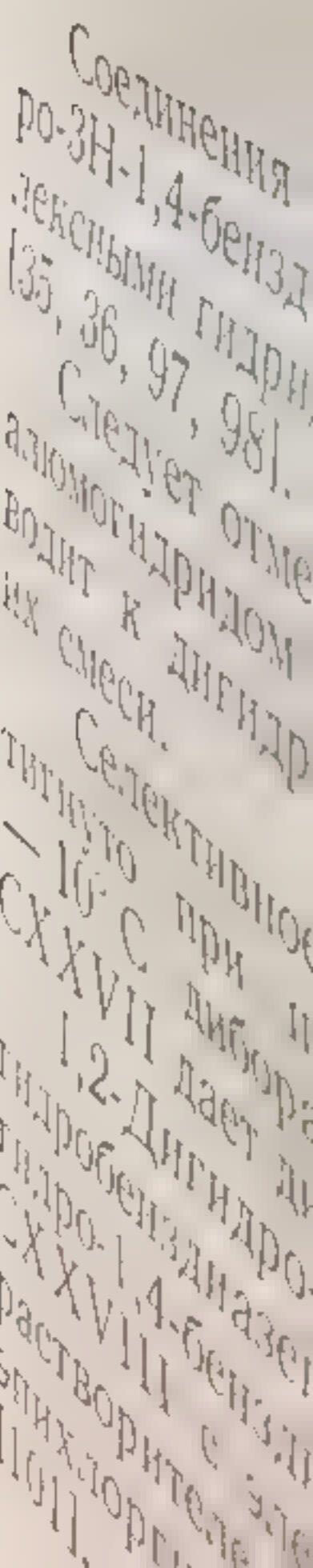


1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины. Первый представитель данного ряда CXIII получен Хиллом с сотрудниками [82] при взаимодействии бензофенонов CXIV и CXV с этилендиамином:



2-Хлорбензофеноны CXVI при взаимодействии с этилендиамином дают соединения LXXI, причем выход последних зависит от подвижности атома хлора в соединениях CXVI. Электроноакцепторные заместители R^1 (NO_2 , CF_3 , SO_2NH_2 и др.), повышая реакционную способность этих веществ в реакциях нуклеофильного замещения, увеличивают выход бенздиазепинов LXXI [83, 84].

Для синтеза 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов широко используются различные производные аминокетонов LXXIX:

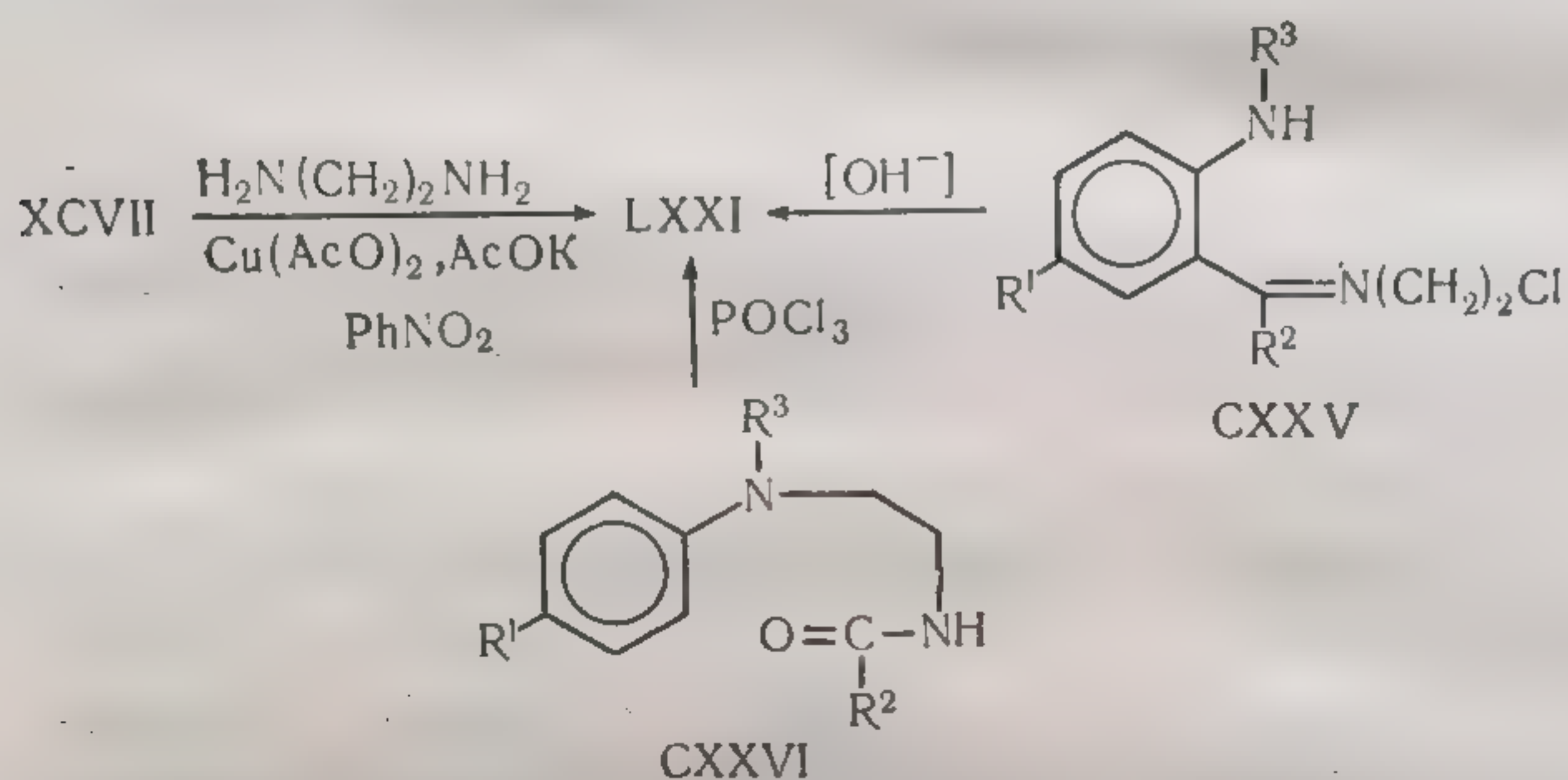


Соединения
ро-3Н-1,4-бенз
лексными гидри
[35, 36, 97, 98].
Следует отме
алюмогидридом
водит к дигидро
их смеси.
Селективное
титную при н
— 10°С. Дигидро
СХХVII дает ди
1,2-Дигидро-
гидробенздиазе
гидро-1,4-бензди
СХХVIII с эде
растворителе
эпихлоргидри
[101].

ка на четвертичные соли бензизооксазолов CXXIV [90]. С низким выходом соединения LXXI образуются при конденсации аминокетон-ов LXXIX с этиленимином в присутствии хлористого алюминия [36].

Для получения бенздиазепинов LXXI используют кетимины и их производные. Конденсацию кетиминов XCVII с этилендиамин-ом проводят в среде нитробензола в присутствии ацетатов ме-ди и калия [91] либо ацетата меди и поташа [92]. Циклизация производных CXXV протекает при их нагревании со щелочью [93, 94].

Один из способов получения бенздиазепинов LXXI представ-ляет собой модификацию реакции Бишлера — Напиральского. По этому способу производные (β -бензоил)аминоэтиланилинов CXXVI циклизуются нагреванием с полифосфорной кислотой [95] или хлорокисью фосфора [96]:



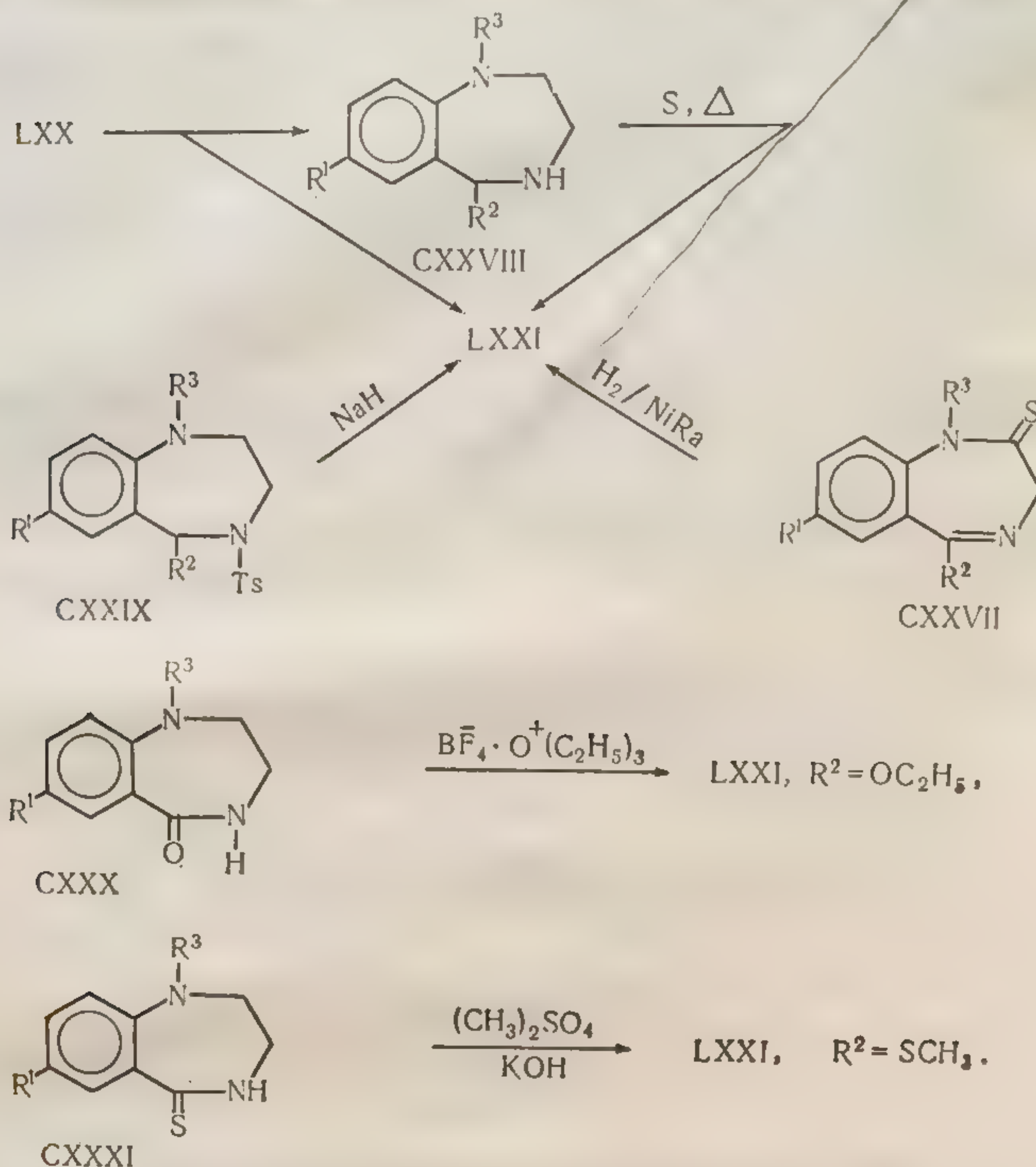
Соединения ряда LXXI получают восстановлением 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов или их тиоаналогов CXXVII комплексными гидридами, дибораном или водородом над никелем Ренея [35, 36, 97, 98].

Следует отметить, что восстановление бенздиазепинонов LXX алюмогидридом лития или водородом над никелем Ренея приводит к дигидро- или тетрагидробенздиазепинам CXXVIII либо их смеси.

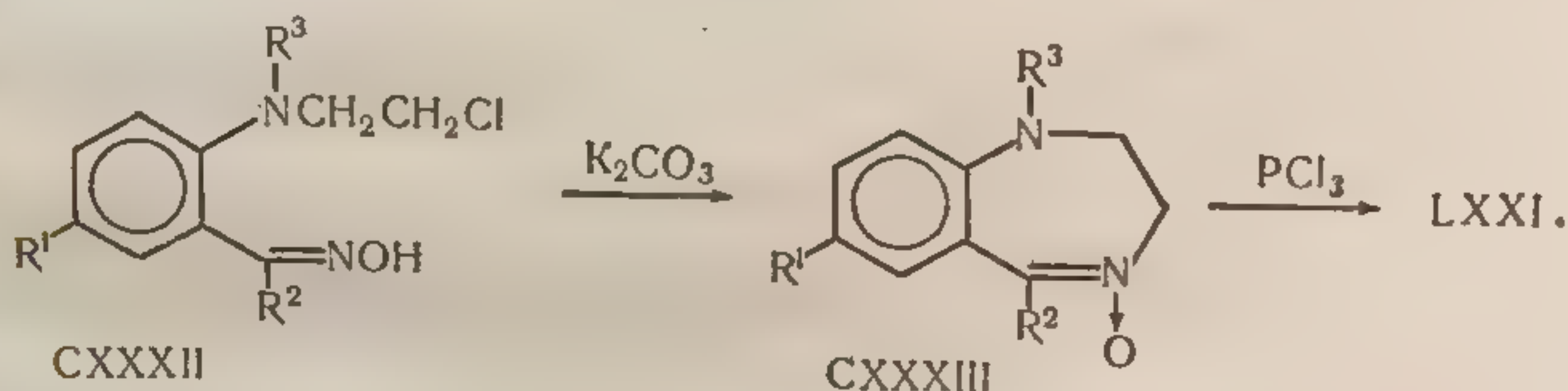
Селективное гидрирование соединений LXX может быть достигнуто при проведении их восстановления при температуре — 10° С дибораном [97]. Каталитическое гидрирование тионов CXXVII дает дигидробенздиазепины LXXI [98].

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины образуются также из тетрагидробенздиазепинов действием гидрида натрия на 4-тозилтетрагидро-1,4-бенздиазепины CXXIX [99], нагреванием веществ CXXVIII с элементарной серой в диметилформамиде или другом растворителе [100], действием эфира трехфтористого бора и эпихлоргидрина на тетрагидро-1,4-бенздиазепин-5-оны CXXX [101], а также метилированием тетрагидробенздиазепин-5-тионов

CXXI с помощью диметилсульфата в присутствии щелочи [102]:



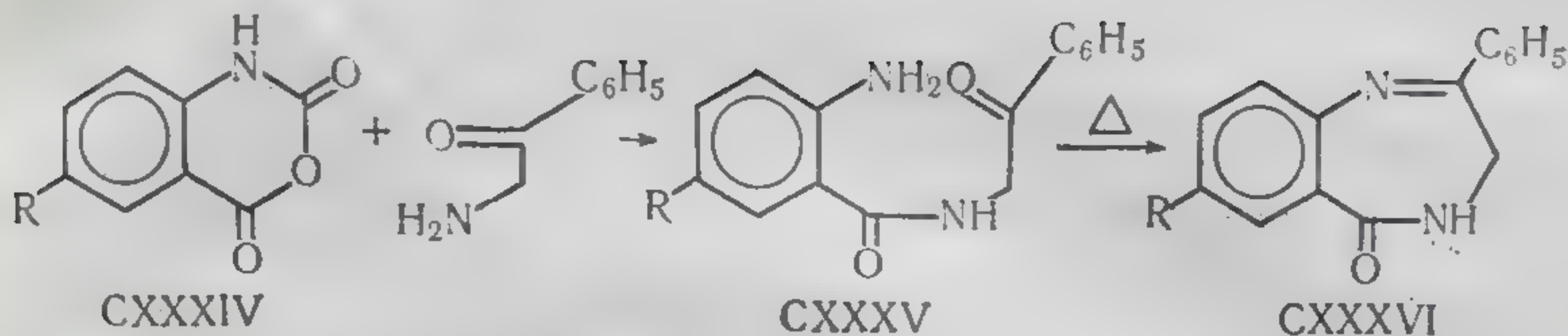
Циклизация оксимов CXXXII в присутствии оснований приводит к 4-окисям 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов CXXXIII, которые восстанавливаются треххлористым фосфором до соединений LXXI [103]:



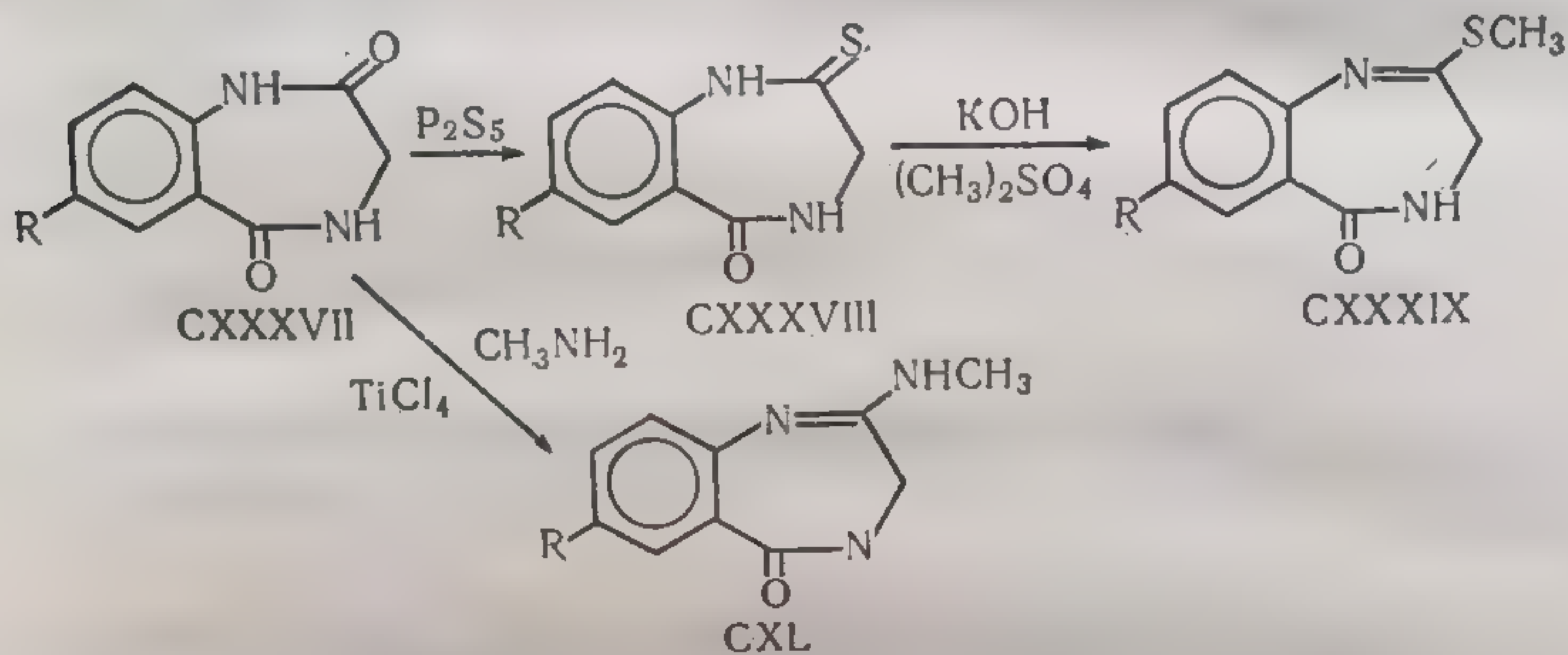
3,4-ДИГИДРО-5Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Соединения данного ряда можно синтезировать конденсацией производных изатового ангидрида CXXXIV с аминоацетофеноном либо его ацетальми и последующей циклизацией промежуточных веществ

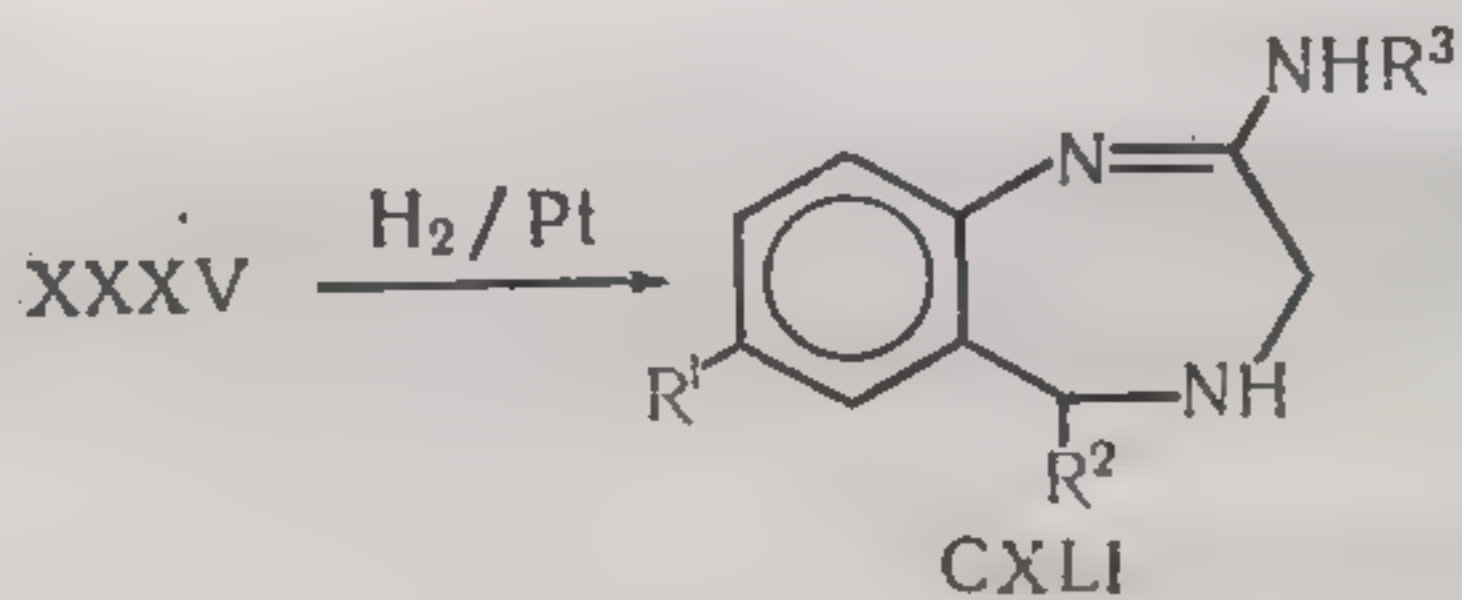
CXXXV [104-106]:



В других способах получения веществ рассматриваемого ряда исходят из производных 1,4-бенздиазепинов. Так, действием пяти-сернистого фосфора на 1,4-бенздиазепин-2,5-дионы СХХХVII получают 2-тио-1,4-бенздиазепин-5-оны СХХХVIII, которые при добавлении диметилсульфата и щелочи дают 2-метилмеркапто-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-оны СХХХIX [107]. Описано превращение 2,5-дионов СХХХVII в 2-метиламино-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-оны [108]:



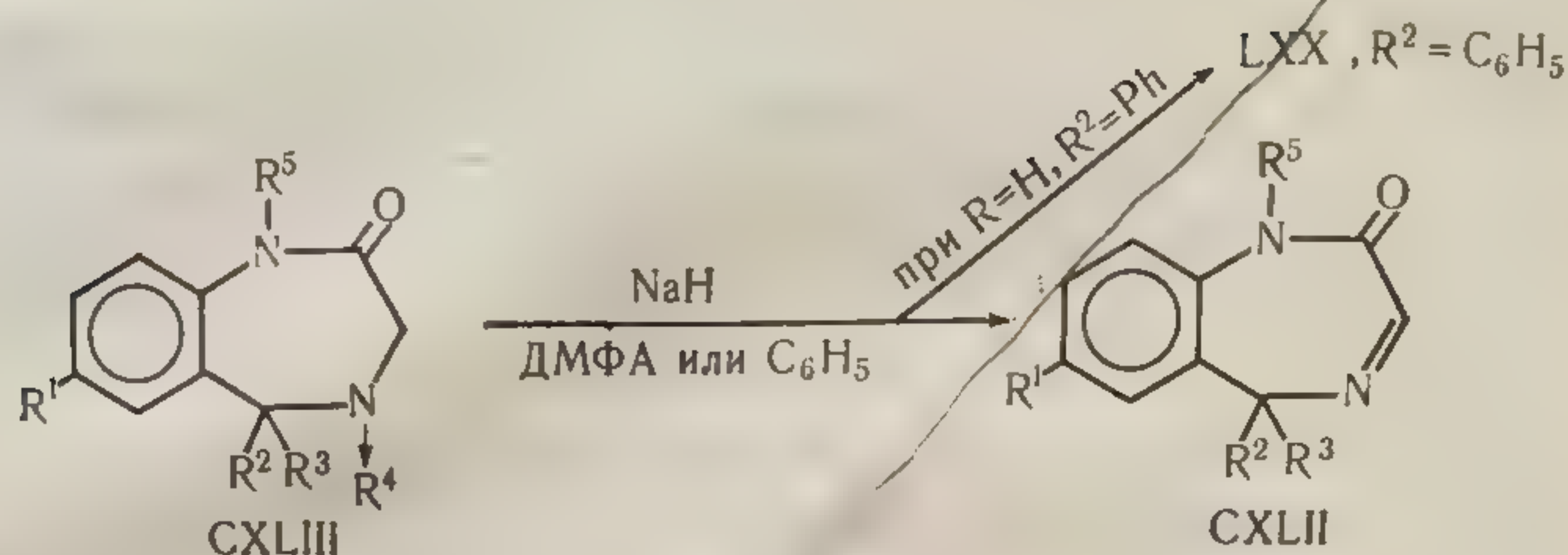
4-Окиси 3Н-1,4-бенздиазепинов гидрируются на платине до 3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепинов [11]:



1,2-ДИГИДРО-5Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Первые представители системы CXLI (R²=C₆H₅, R³=H) оказались довольно лабильными веществами, легко изомеризующимися в более стабильные 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Вещества CXLI получают действием оснований (гидрида натрия или алко-голятов) на тетрагидробенздиазепин-2-оны CXLI в среде диме-тилформамида или ароматических углеводородов [50, 109—112]. Кроме того, они образуются при взаимодействии метиламина и

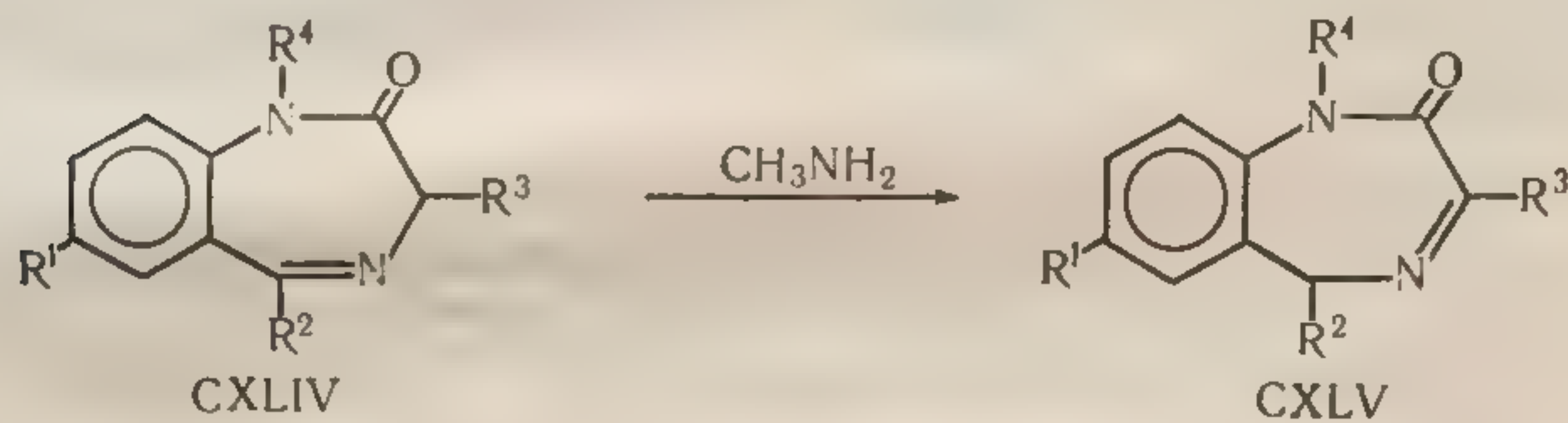
бенздиазепинонов CXLIV [112]:



$R^2 = C_6H_5$, алкокси;

$R^3 = C_6H_5, H$;

$R^4 = p-Ts$, мезил, $OCOCH_3$, NO_2 ;

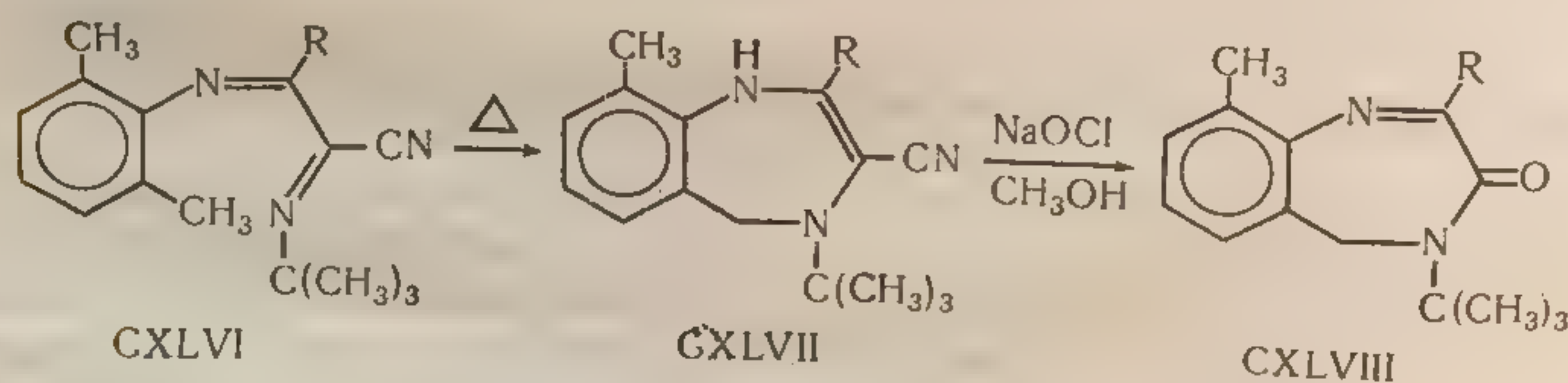


$R^3 = O(CH_2)_2OH, OCH_3, NHOH, CN, NHCH_3, NH_2$.

В том случае, когда у атома углерода в положении 5 бенздиазепинового кольца имеется два заместителя, азометиновая связь C_3N_4 , естественно, стабилизируется.

4,5-ДИГИДРО-1Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

При нагревании в диглиме вещества CXLVI в присутствии каталитических количеств *трет*-бутилата калия превращаются в циклические изомеры — 3-циано-4,5-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины, строение которых подтверждено данными спектров ПМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии [113]. Окисление веществ CXLVII гипохлоритом натрия в метаноле приводит к 3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3-онам CXLVIII:

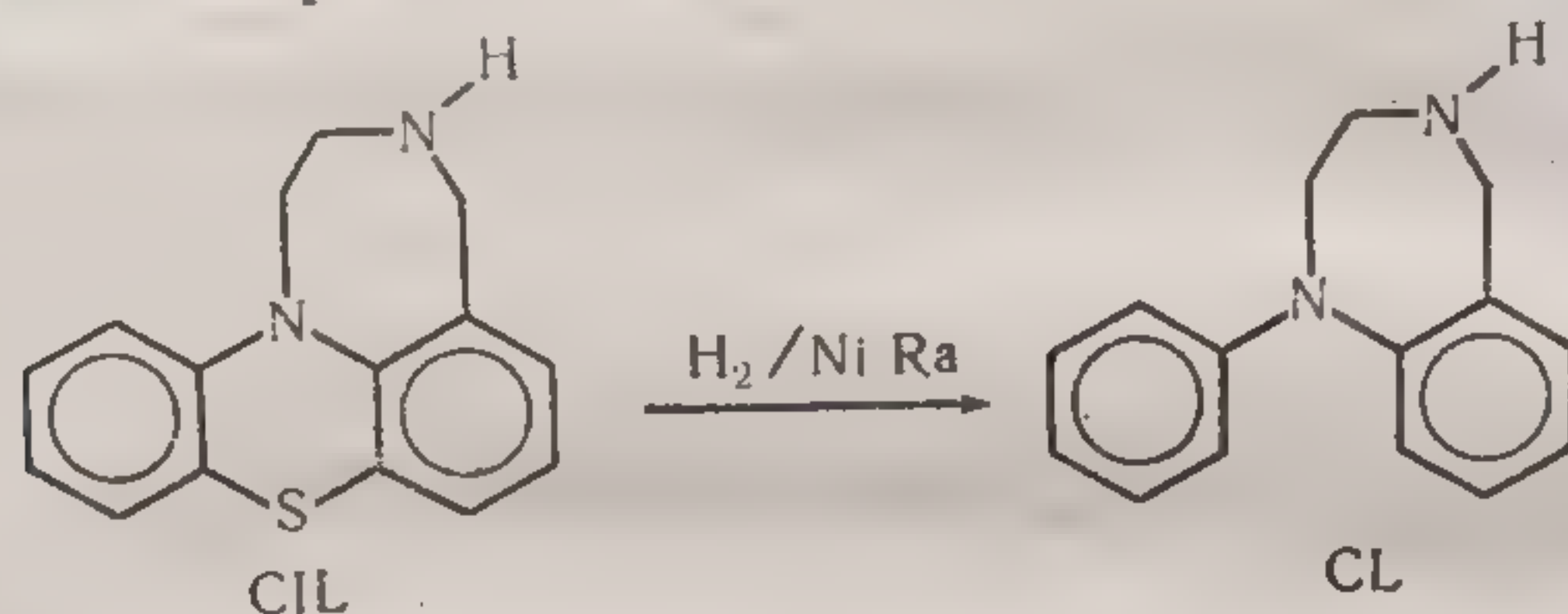


1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепины. Ядро 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепина является основой структур некоторых

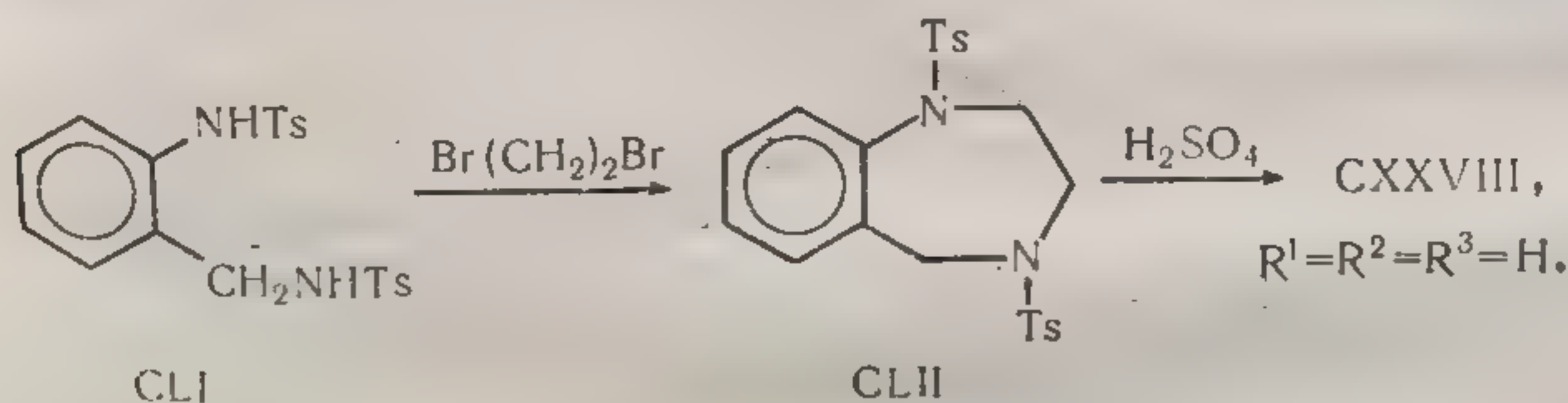
природных соединений — антибиотика антрамицина и некоторых метаболитов грибов. Тетрагидро-1,4-бенздиазепины подобно их менее гидрогенизированным аналогам являются психотропными агентами. У некоторых веществ данного ряда отмечается, кроме того, гипотензивное, ганглиоблокирующее и анальгетическое действия. Антрамицин служит весьма интересным противораковым цитотоксическим препаратом. Замечено, что тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны, обладающие транквилизирующим, противосудорожным и снотворным действиями, подвергаются в организме превращению в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны [114, 115], благодаря чему фармакологический эффект может быть в значительной степени обусловлен их метаболитами.

Благодаря сравнительной доступности дигидро-1,4-бенздиазепины можно использовать в качестве промежуточных веществ для синтеза тетрагидро-1,4-бенздиазепинов. Разработаны также методы получения тетрагидро-1,4-бенздиазепинов, не связанные с предварительным получением 1,4-бенздиазепинов других типов.

Карбонильные производные дигидро- и тетрагидро-1,4-бенздиазепинов восстанавливаются комплексными гидридами, водородом в присутствии катализаторов никеля, палладия, платины в тетрагидро-1,4-бенздиазепины CXXVIII (см. главу 6). Диазепинофенотиазин CIL на никеле Ренея подвергается восстановительной десульфуризации с образованием CL [116]:

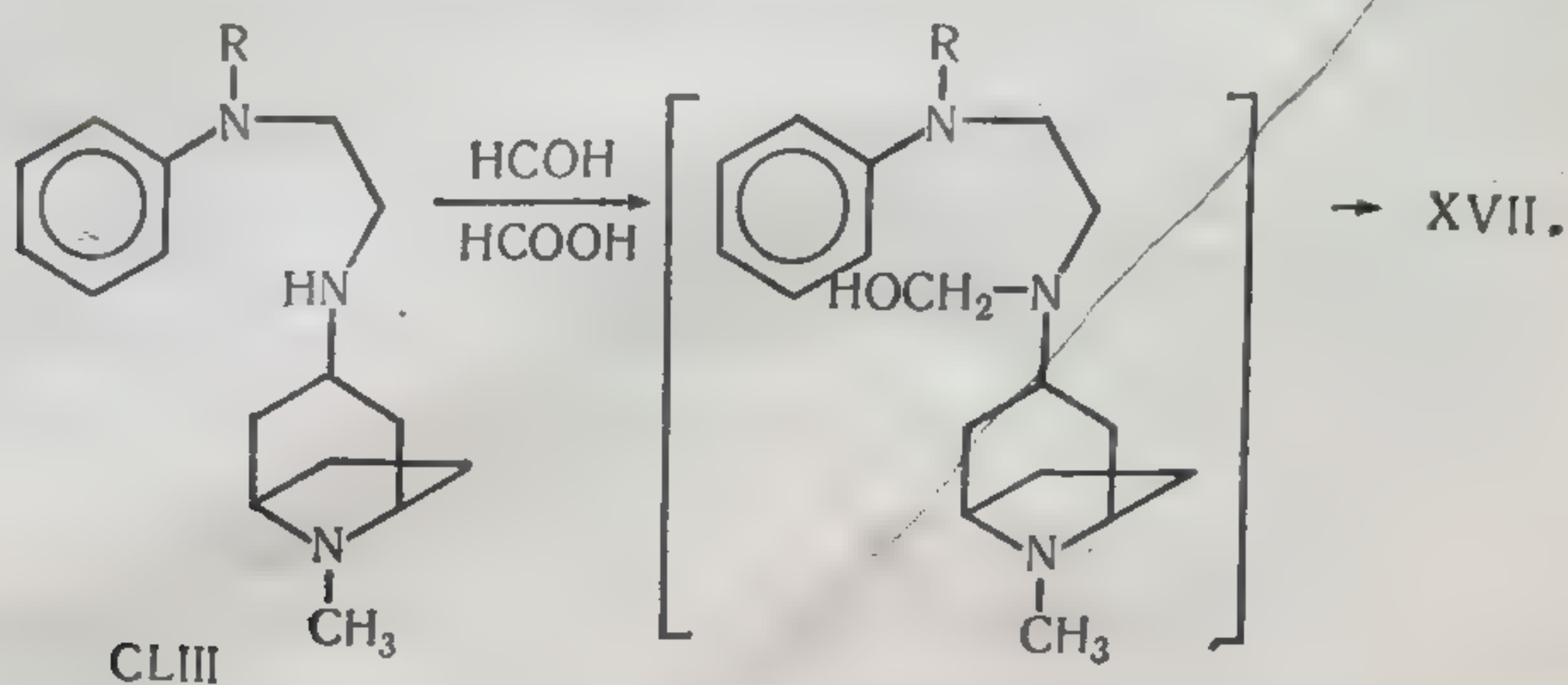


При взаимодействии дитозильного производного CLI с бромистым этиленом получают 1,4-дитозил-1,2,3-тетрагидро-1,4-бенздиазепин CLII, который детозилируют нагреванием с серной кислотой [116]:

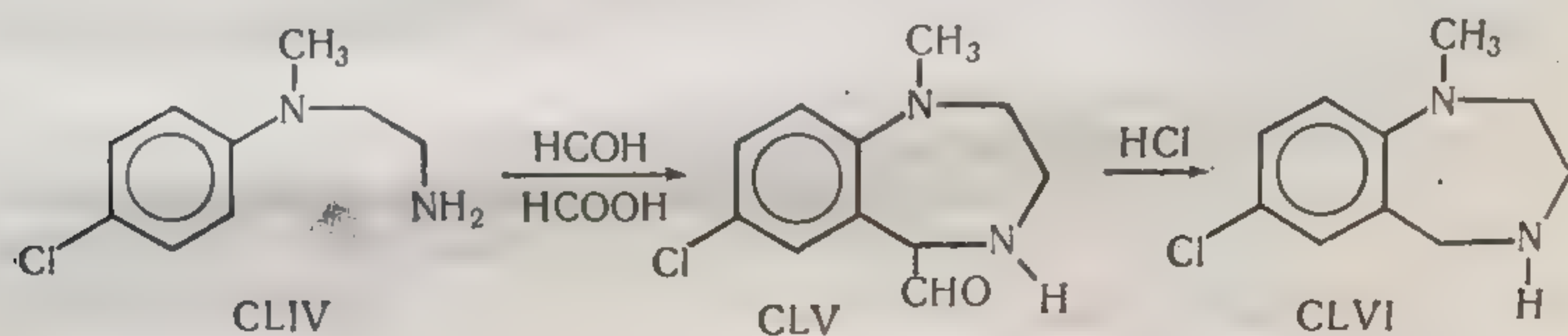


4-Тропанильные производные тетрагидро-1,4-бенздиазепинов образуются из тропанилэтилендиамина CLIII под действием формальдегида и муравьиной кислоты. Полагают [117], что промежуточный продукт данной реакции представляет собой метилольное производ-

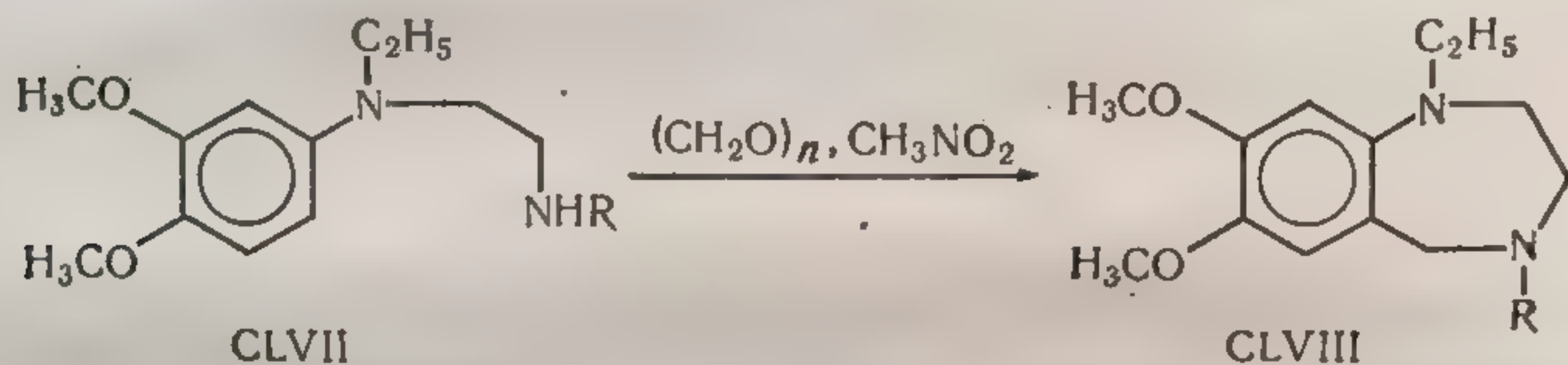
ное, которое подвергается внутримолекулярной циклизации:



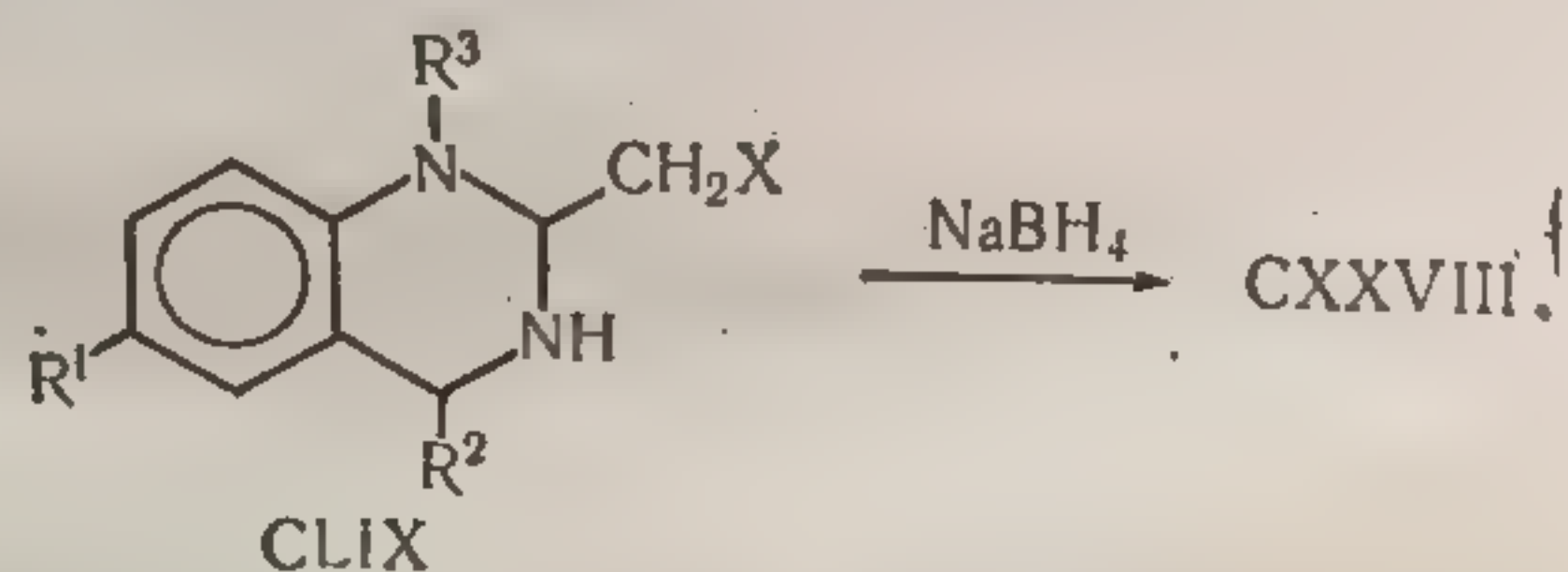
Используя эту реакцию, Штернбах [118] получил тетрагидро-1,4-бенздиазепины CLV—CLVI:



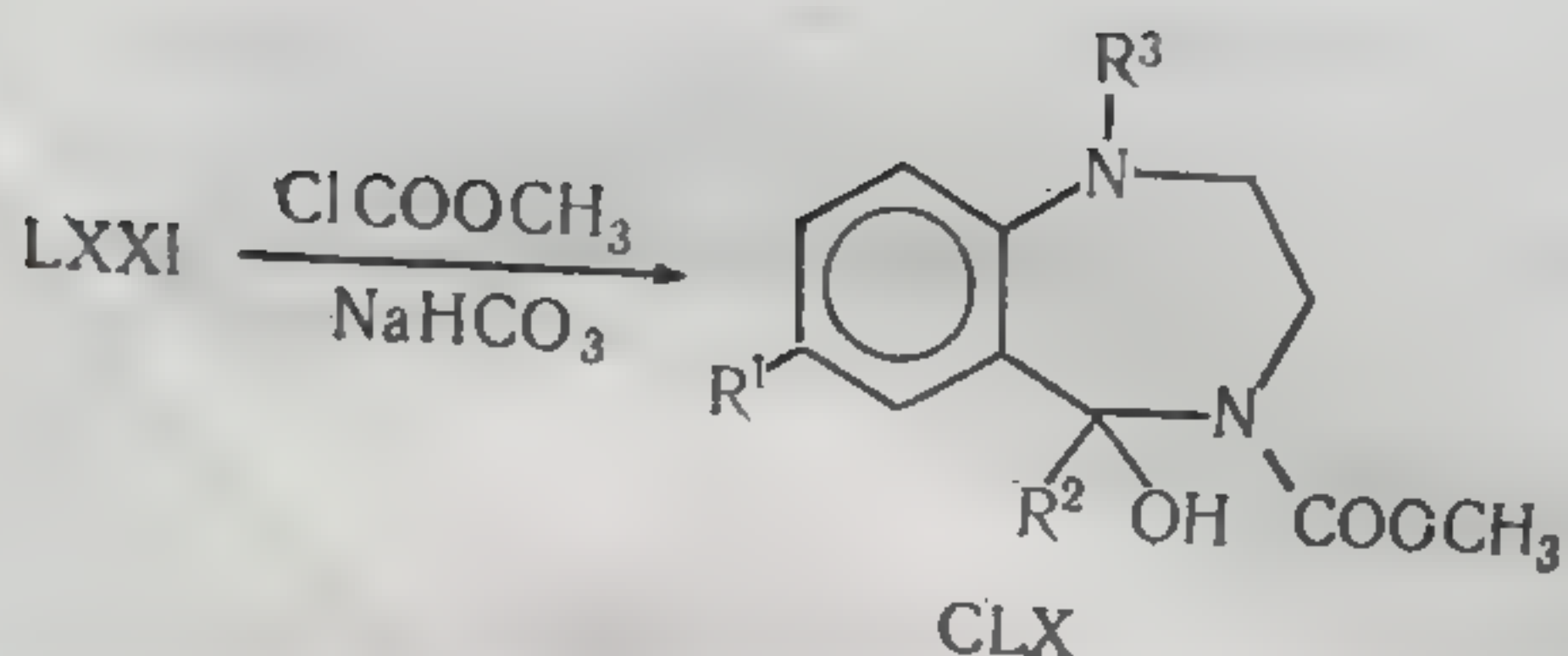
7,8-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бенздиазепины CLVIII синтезированы по реакции Манниха из замещенного этилендиамина CLVII [119]:



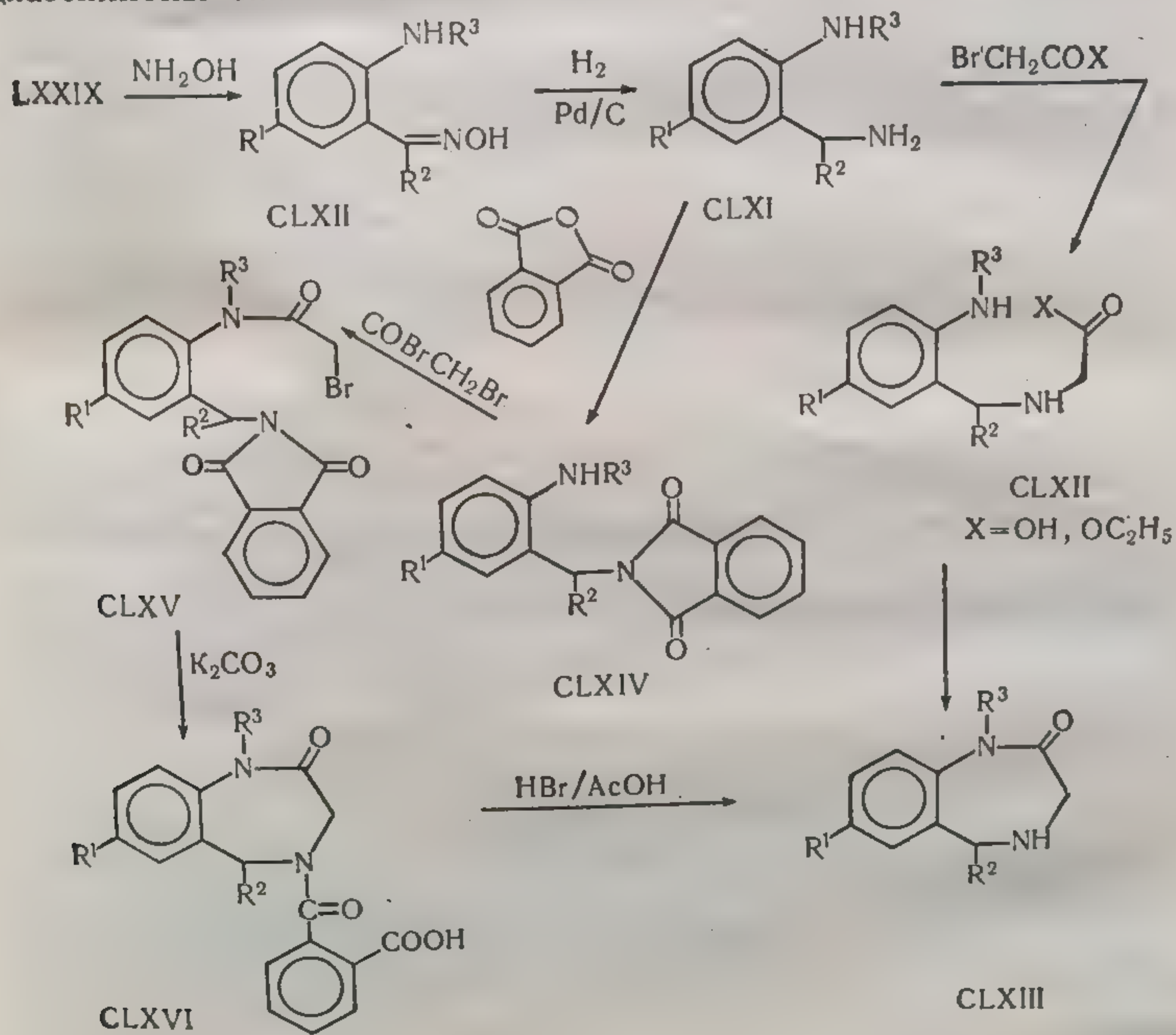
Под действием боргидрида натрия на 2-галогенометилтетрагидрохиназолины CLIX в среде диглима гетероядро расширяется до диазепинового [120]:



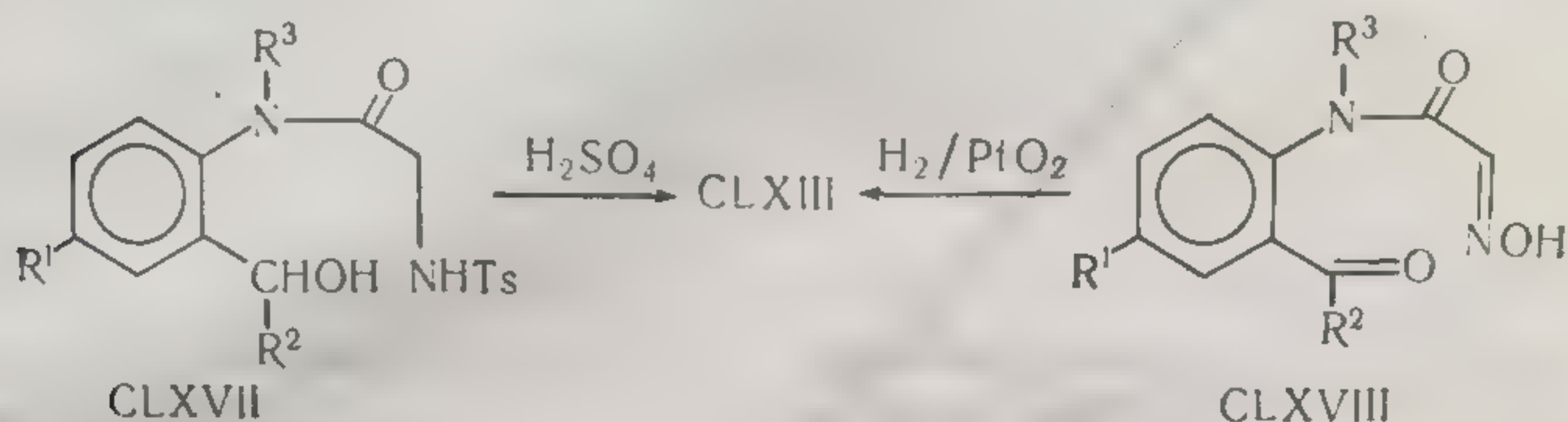
Присоединение метилхлорформиата по азометиновой связи 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов LXXI и последующая обработка продукта реакции раствором бикарбоната натрия дают замещенные тетрагидробенздиазепины CLX [121]:



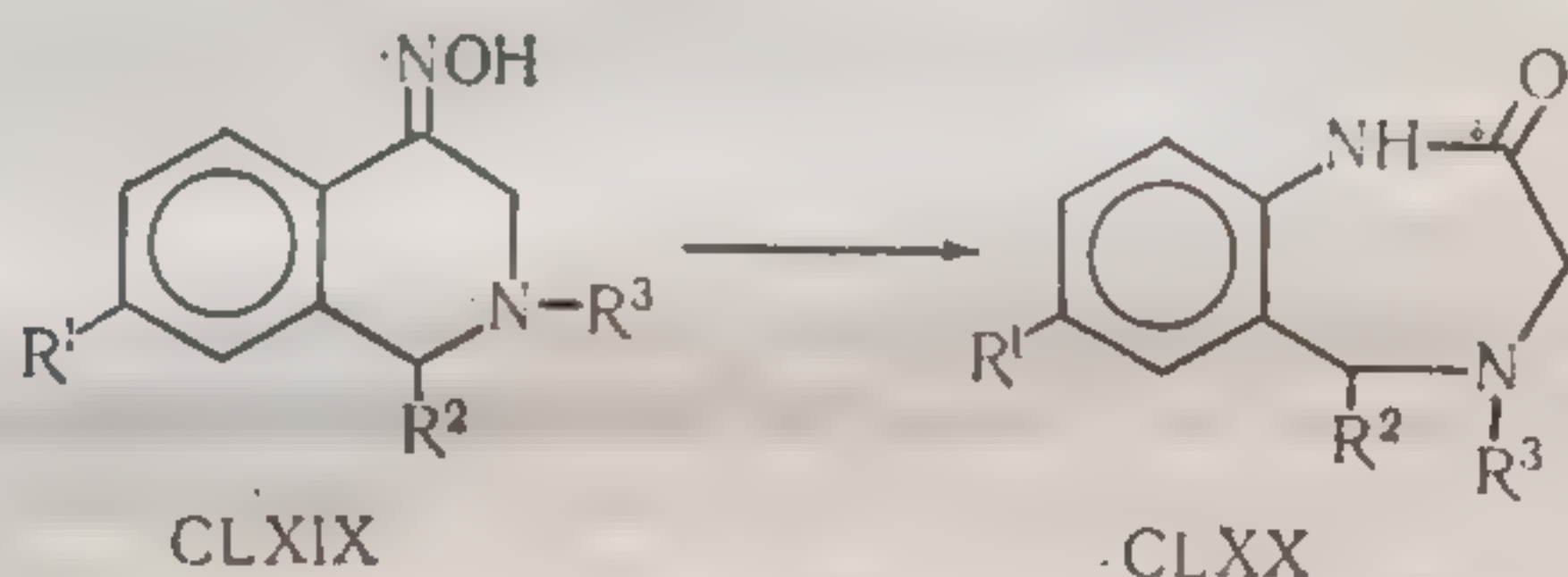
1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Для синтеза этой группы производных тетрагидро-1,4-бенздиазепина можно использовать бензгидриламины типа CLXI, которые легко получают из выпускаемых промышленностью аминокетонов LXXIX через оксимы CLXII. Бензгидриламины CLXI конденсируются с бромуксусной кислотой или ее эфиром, после чего полученные соединения циклизуются в присутствии пиридина и пиперидина [121—123]. Можно также алифатическую аминогруппу вначале блокировать фталоильной группой. Затем ароматическую аминогруппу в веществах CLXIV ацилируют с помощью бромацетилбромида. Полученные соединения CLXV циклизуют при нагревании с поташем, после чего действием раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте соединения CLXVI превращают в тетрагидробенздиазепиноны CLXIII [124]:



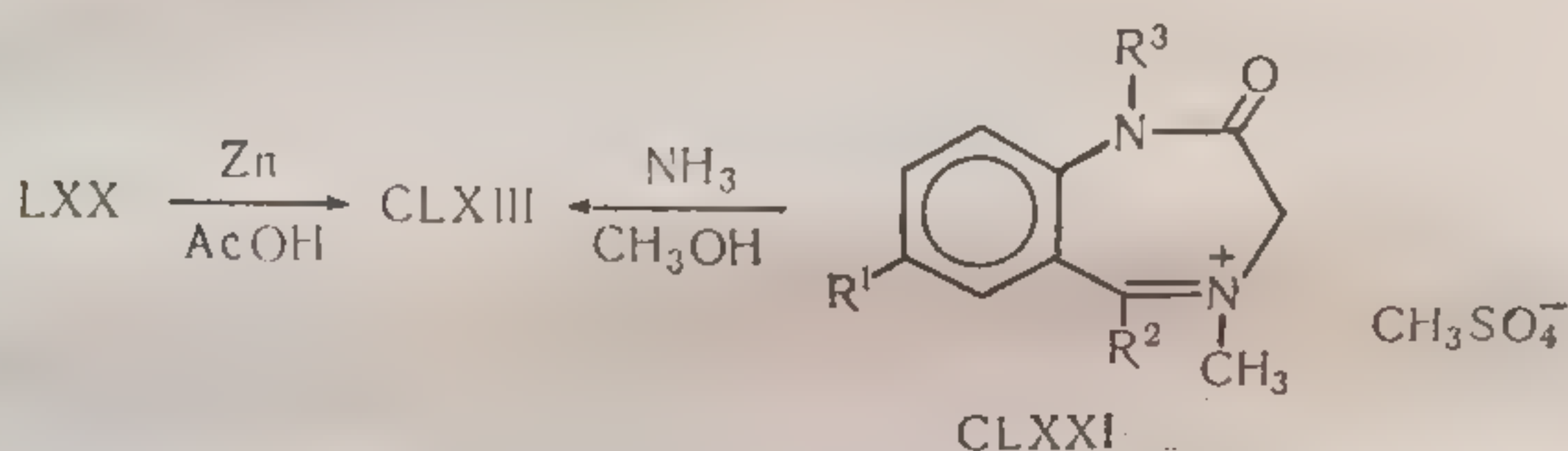
Растворение бензгидролов CLXVII в серной кислоте [125] и восстановление оксимов CLXVIII водородом над окисью платины [126] также приводит к бенздиазепинонам CLXIII:



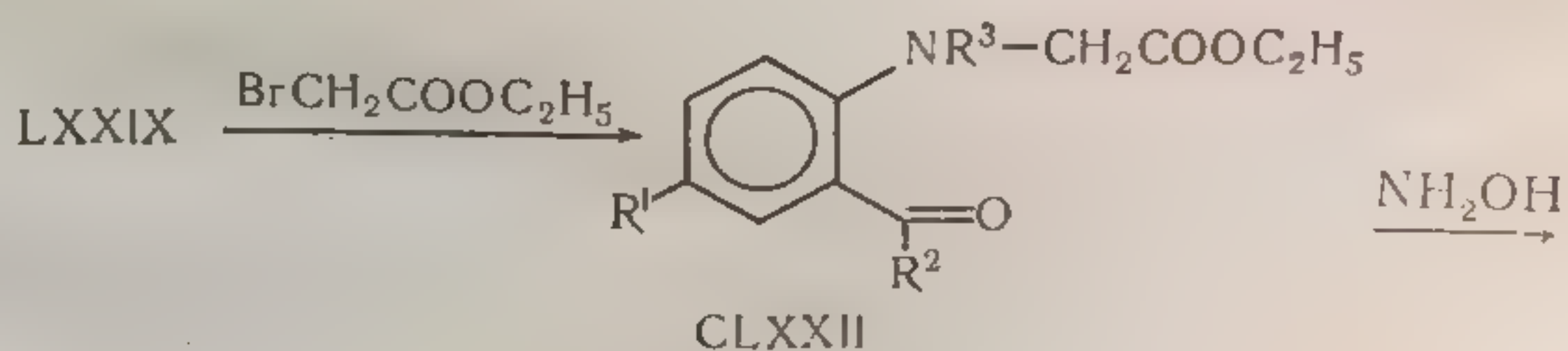
Тетрагидробенздиазепиноны образуются при бекмановской перегруппировке тетрагидроизохинолинонов CLXIX [127]:

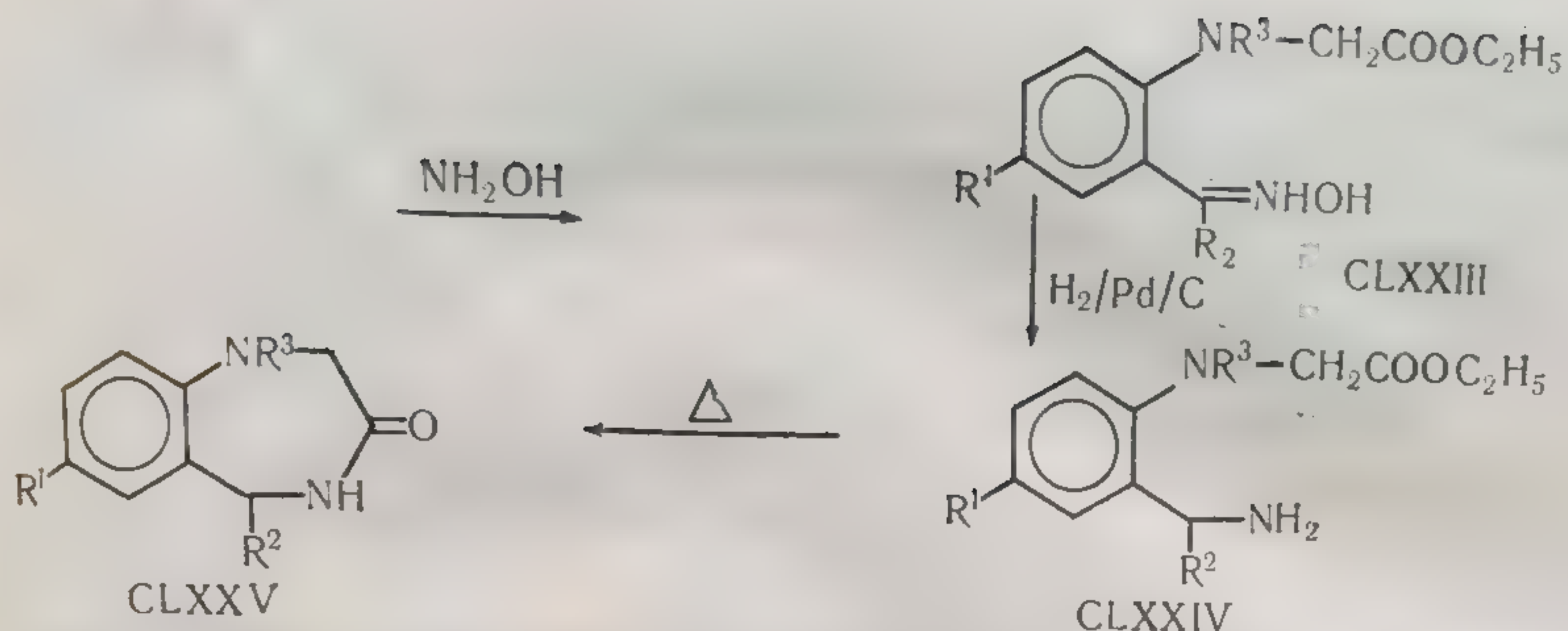


Соединения CLXIII можно получить восстановлением 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте [128] или действием на четвертичные соли CLXXI аммиака в среде метанола [129]:

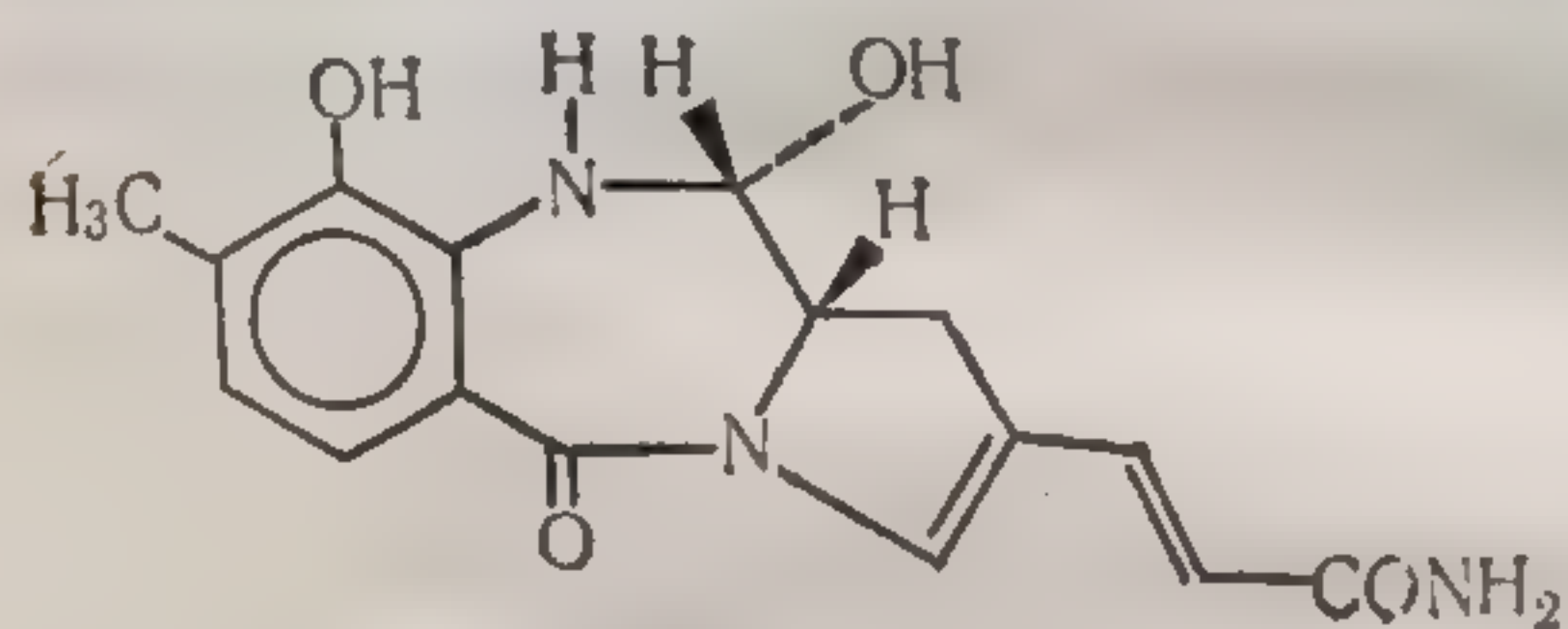


1, 2, 3, 4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3-оны. Соединения данного ряда получают из аминокетонов LXXIX. Действием на них эфира бромуксусной кислоты получают этоксикарбонилметиаминокетоны CLXXII, которые превращают в оксимы CLXXIII. Последние гидрированием над палладием переводят в бензгидриламины, циклизующиеся при нагревании в бенздиазепин-3-оны CLXXV [130]:

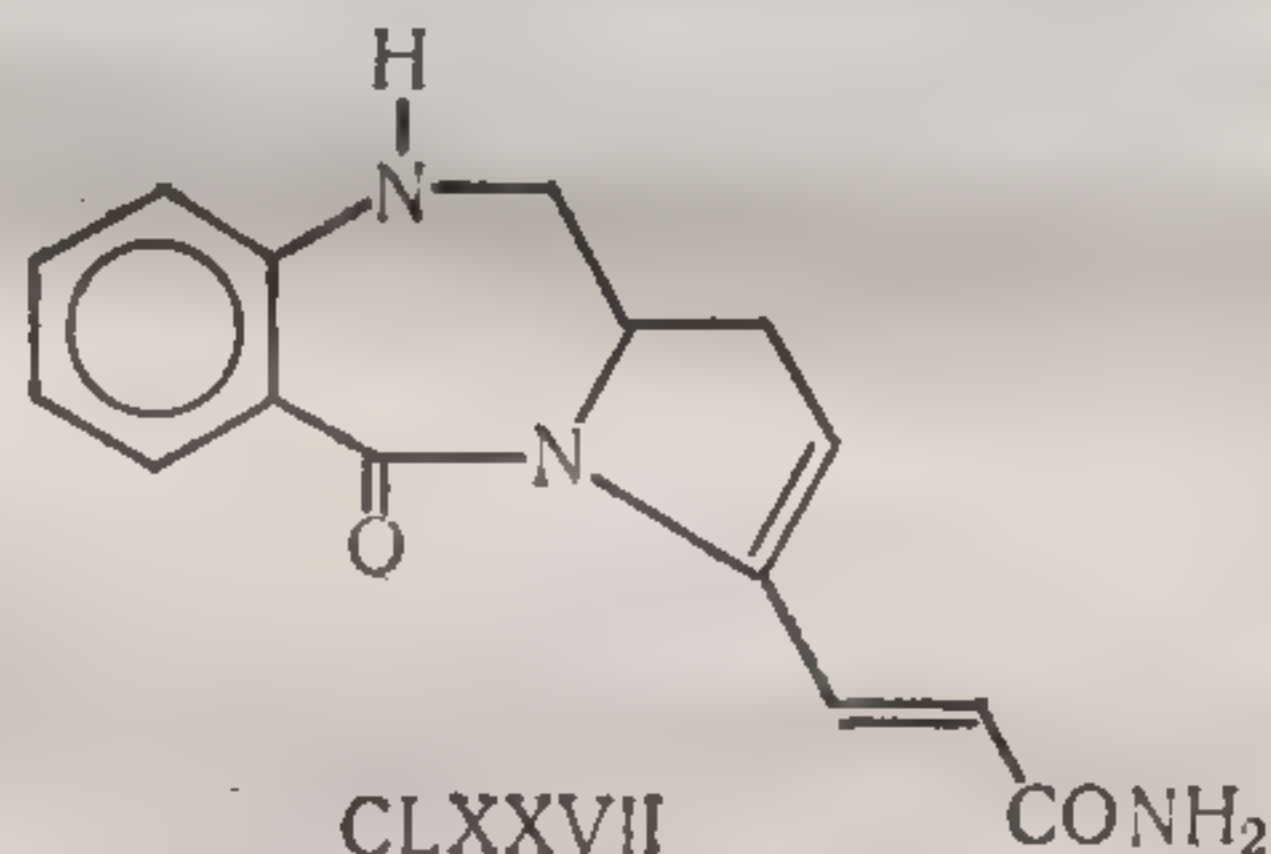




1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-оны. Система 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-она является основным структурным фрагментом антрамицина CLXXVI и его аналога CLXXVII

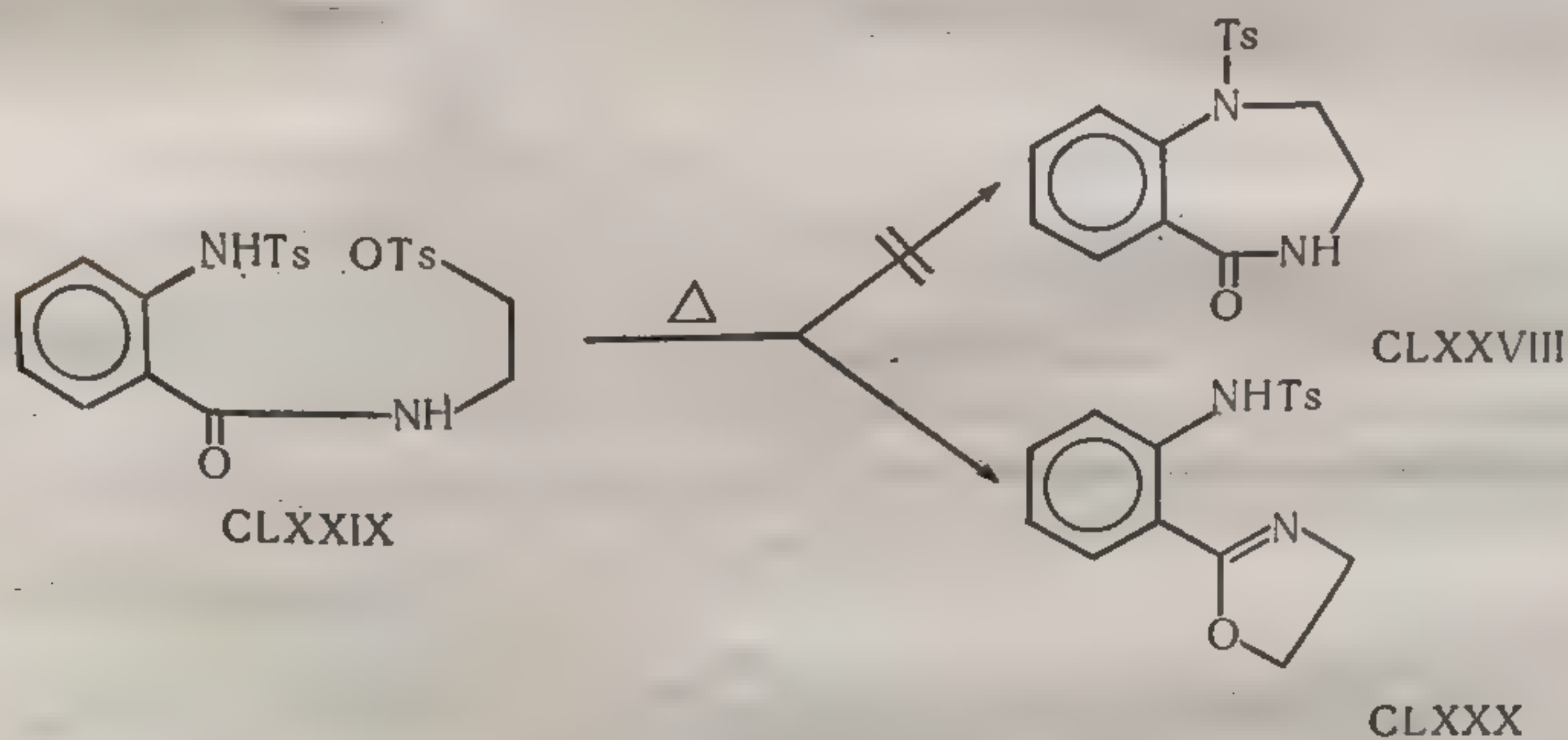


CLXXVI



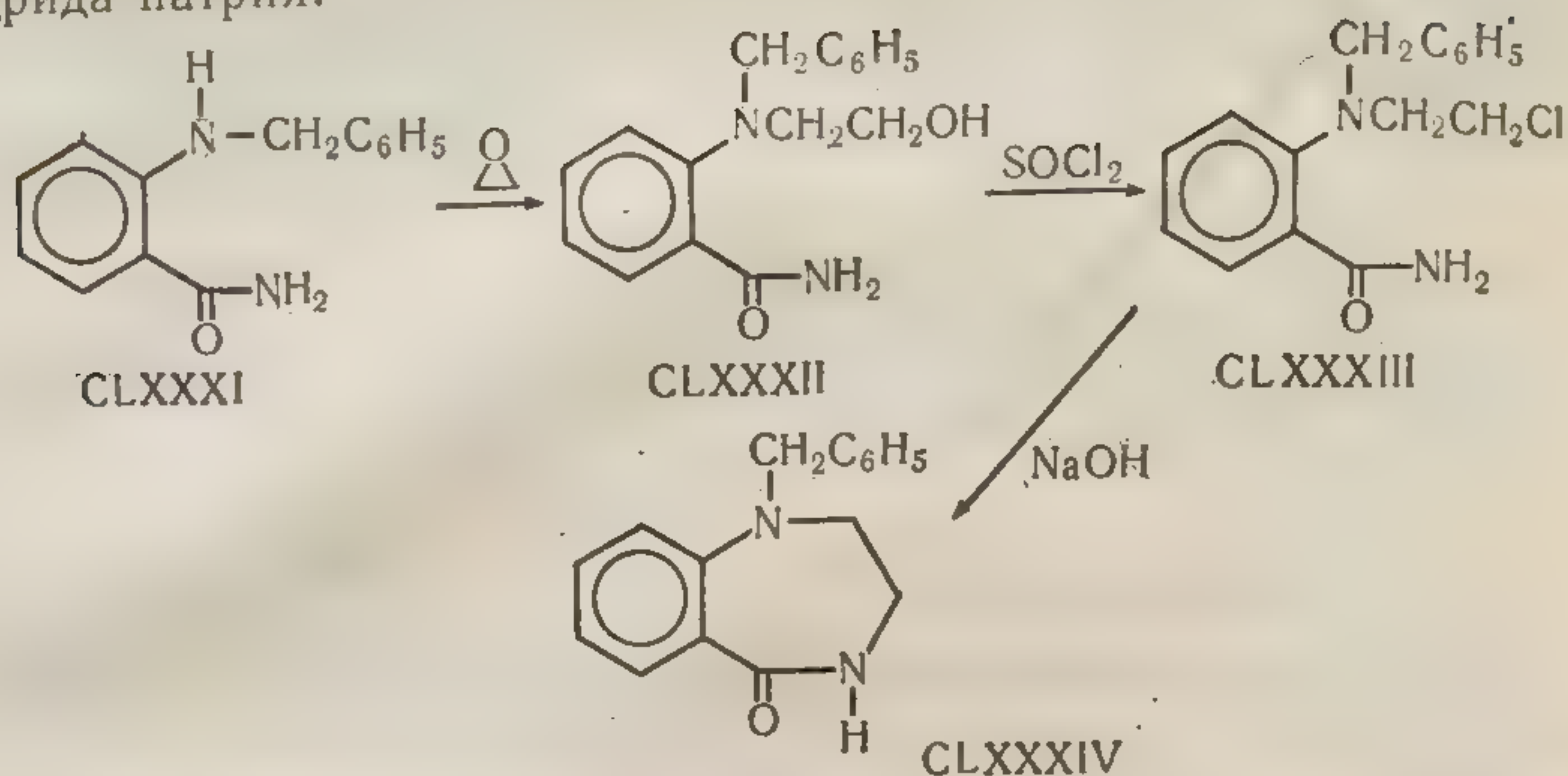
CLXXVII

Методы синтеза тетрагидро-1,4-бенздиазепин-5-онов основаны на превращениях производных антраниловой кислоты. В 1964 г. Сантилли и Осдене [131] описали синтез 1-тозил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-она CLXXVIII из дитозильного производного CLXXIX. Однако на самом деле продуктом этой реакции является, как было показано позже [132, 133], оксазолин CLXXX:

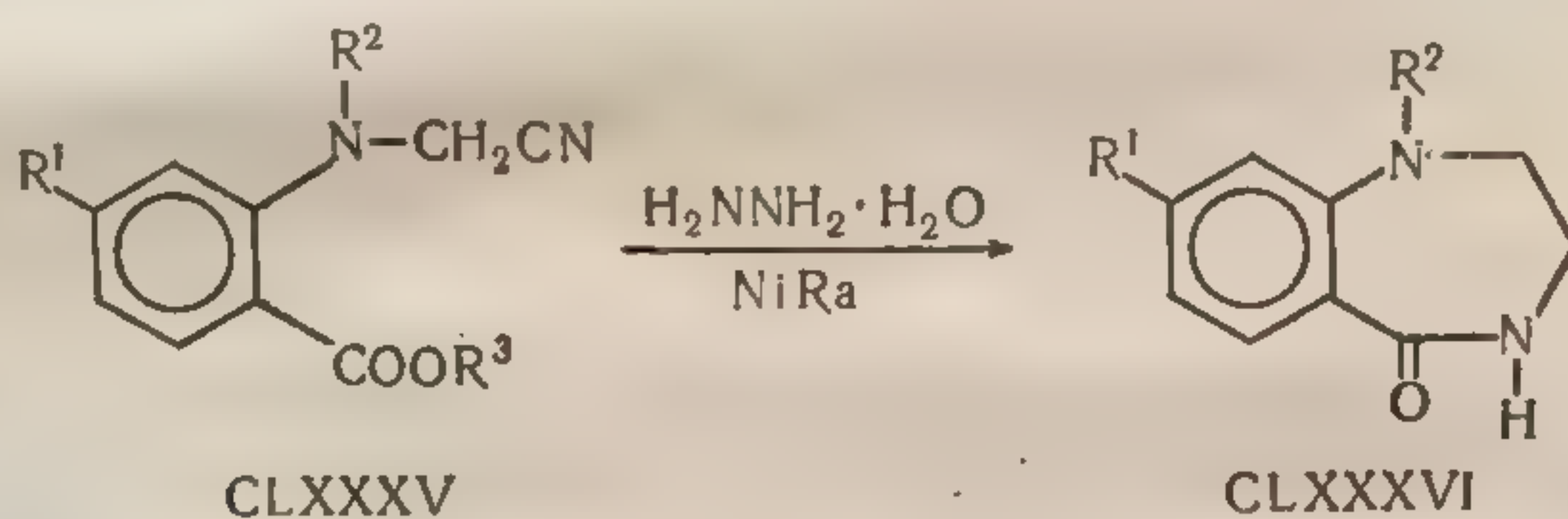


1-Бензил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-он CLXXXIV получен Сантилли и Осдене из амида N-бензилатраниловой кислоты [134]. Взаимодействием амида CLXXI с окисью этилена они получили производное CLXXII, с помощью тионилхлорида превратили его в хлорид CLXXIII, который циклизовали в присутствии

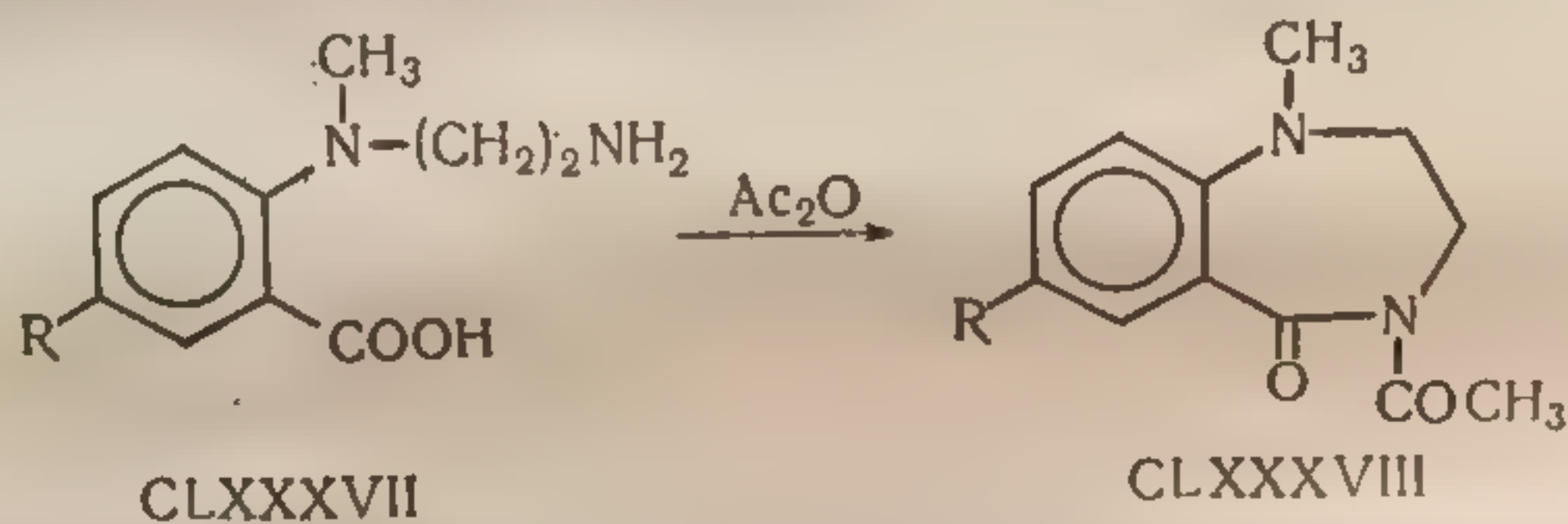
гидрида натрия:



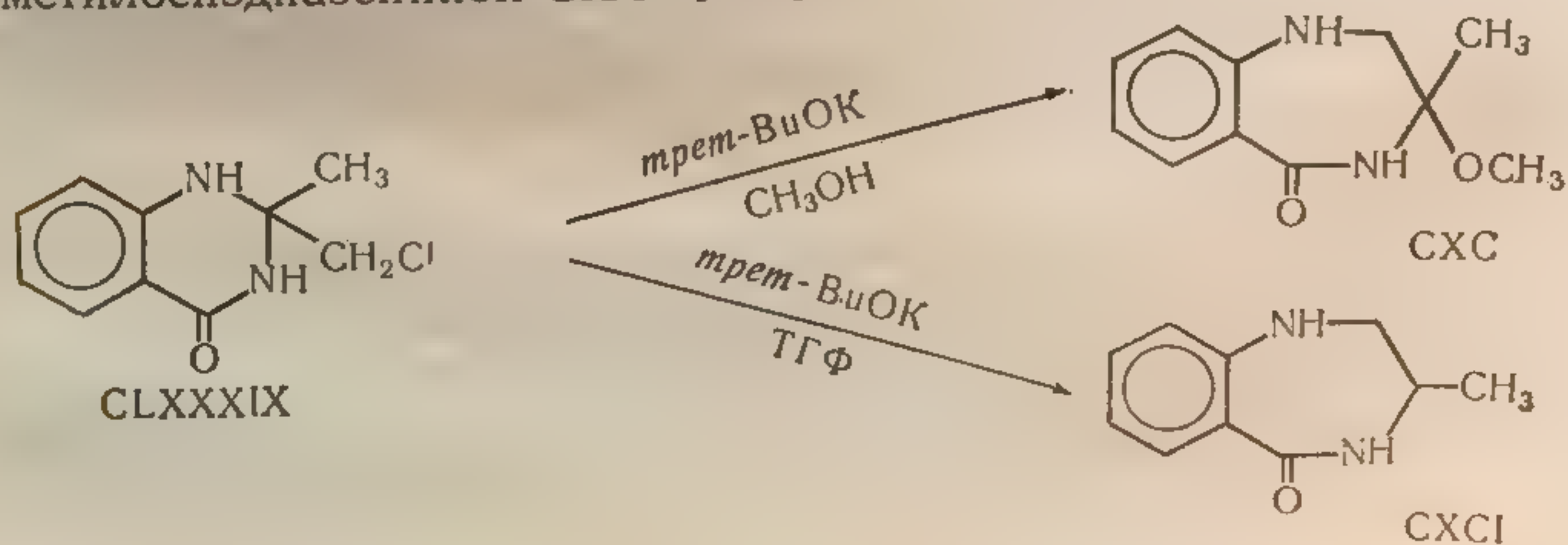
К тетрагидробенздиазепин-5-онам CLXXXVI приводит восстановление гидразингидратом над никелем Ренея эфиров замещенных антраниловых кислот CLXXXV [135]:



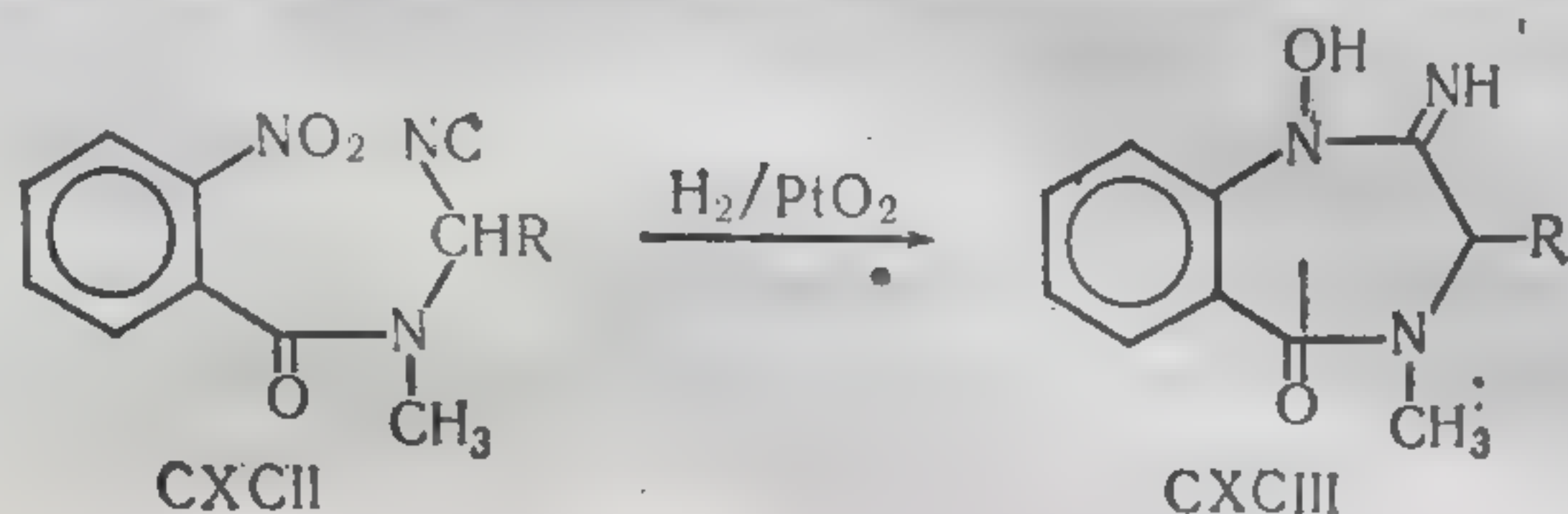
Циклизация N-метил-N-(β -амино)этилантраниловых кислот CLXXXVII в уксусном ангидриде протекает с образованием бенздиазепинонов CLXXXVIII [136]:



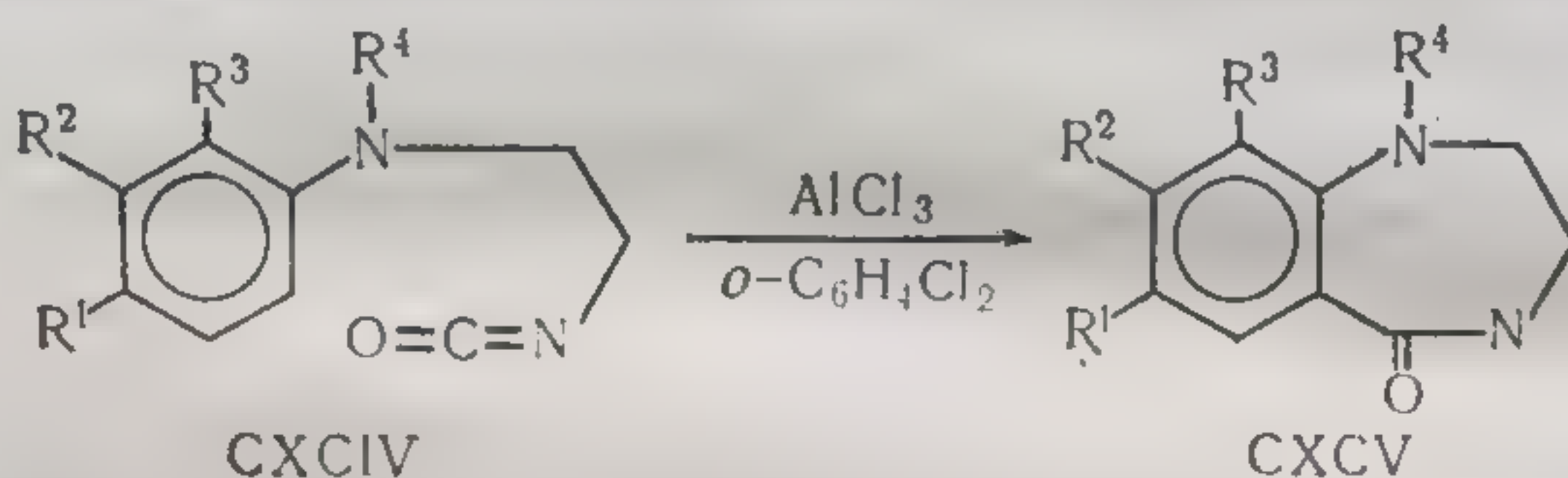
2-Хлорметилхиназолон-4 CLXXXIX при обработке его трет-бутилатом калия в метаноле рециклизуется в 3-метил-3-метоксибенздиазепин CXС. Та же реакция в среде тетрагидрофурана дает 3-метилбенздиазепинон CXCI [137]:



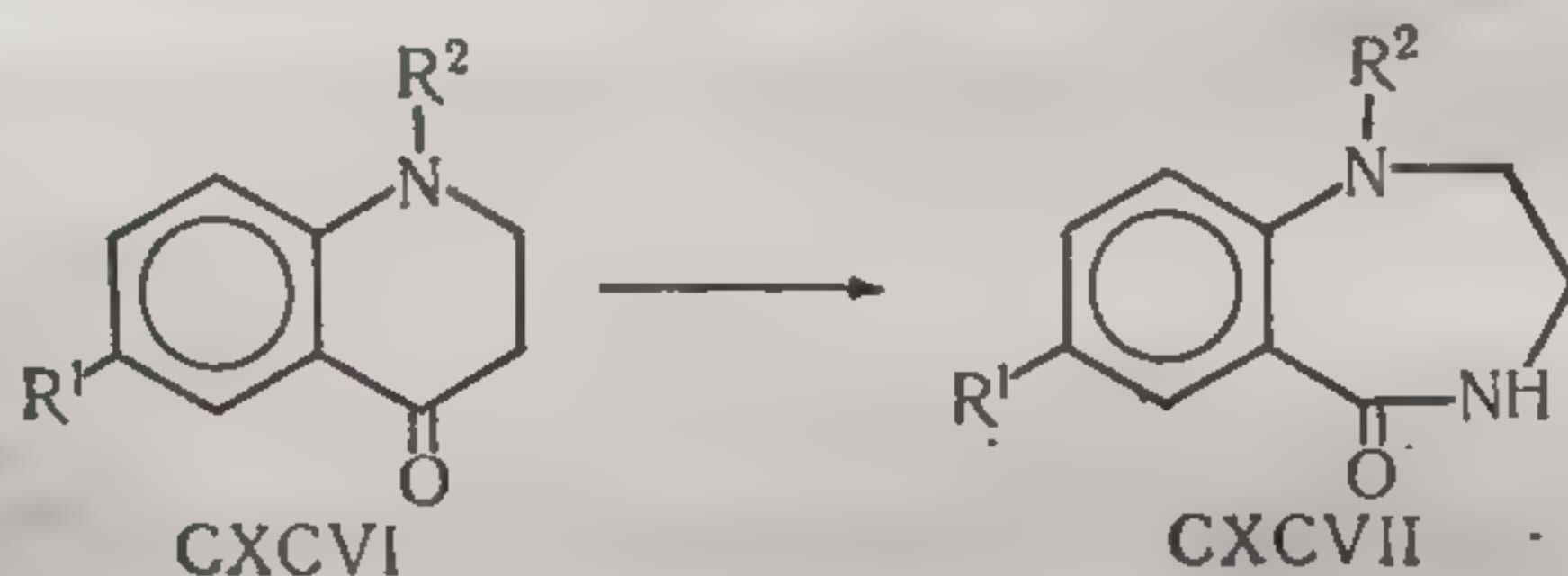
Производные 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-она СХСIII получают гидрированием над окисью платины нитрилов α -фенил- β -метил-*o*-нитрогиппуровых кислот СХСII [138]:



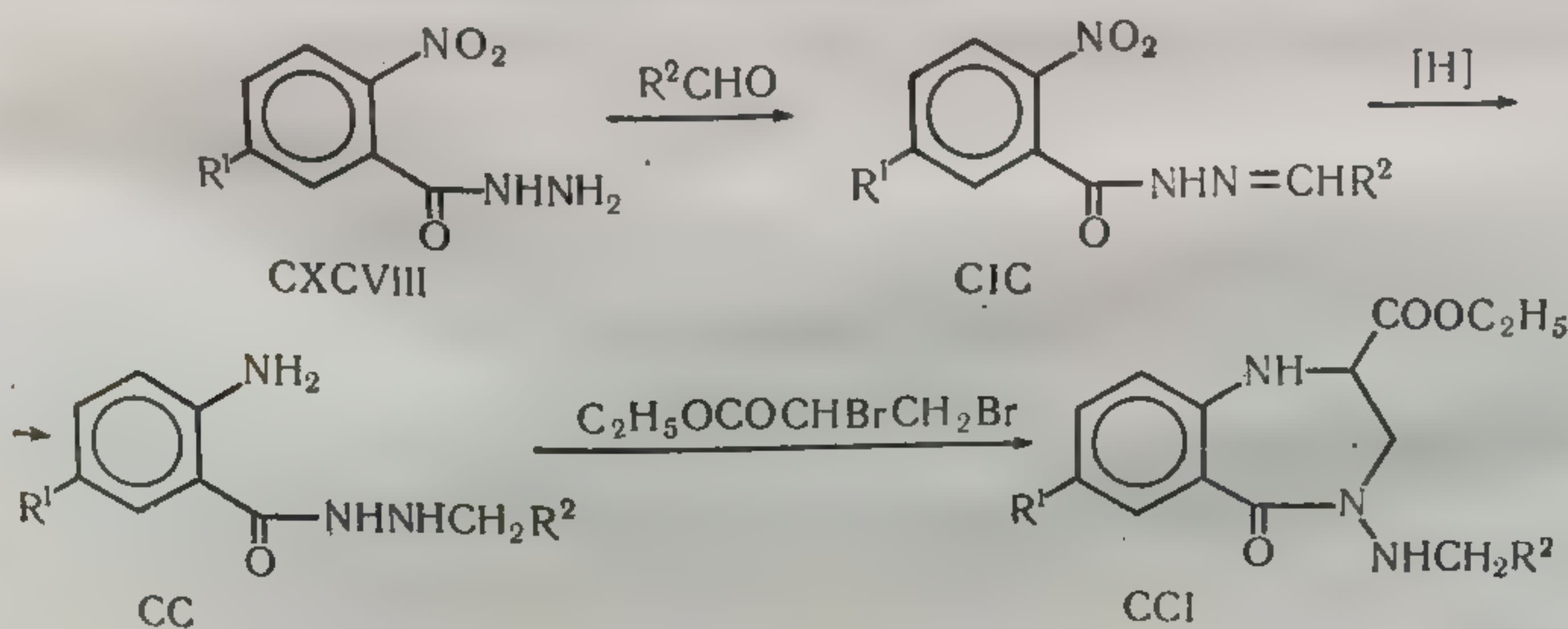
Изоцианаты СХСIV при обработке хлористым алюминием в среде *o*-дихлорбензола циклизируются в соединения СХСV [139]:



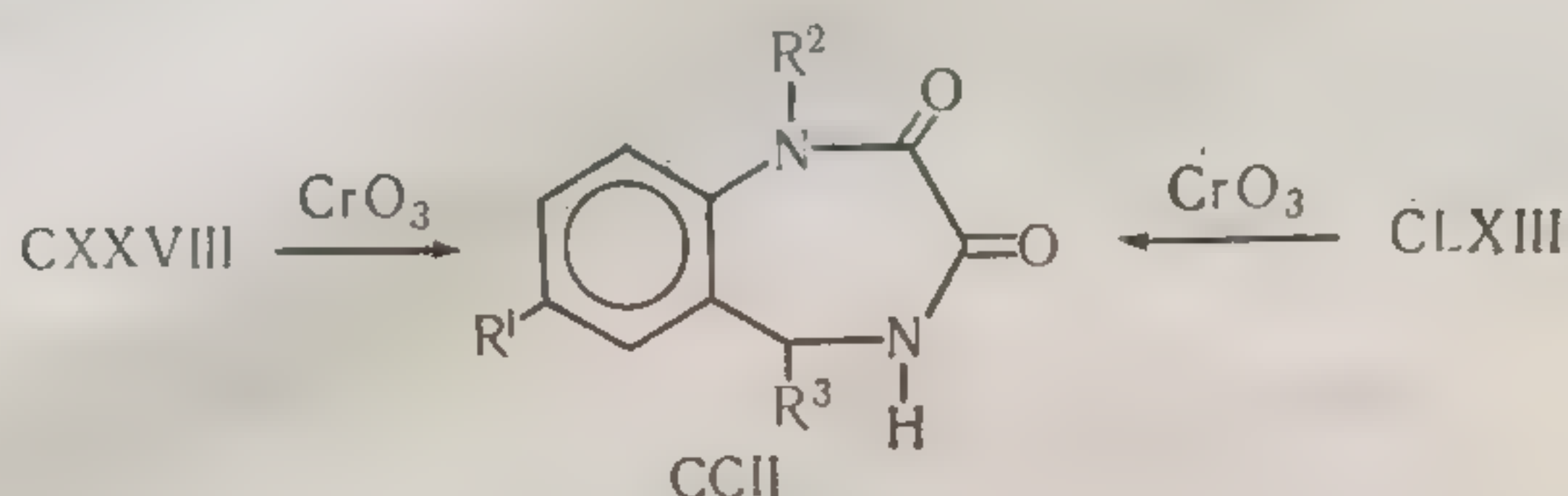
В условиях реакции Шмидта тетрагидрохинолоны-4 СХСVI превращаются в бенздиазепиноны СХСVII [140]:



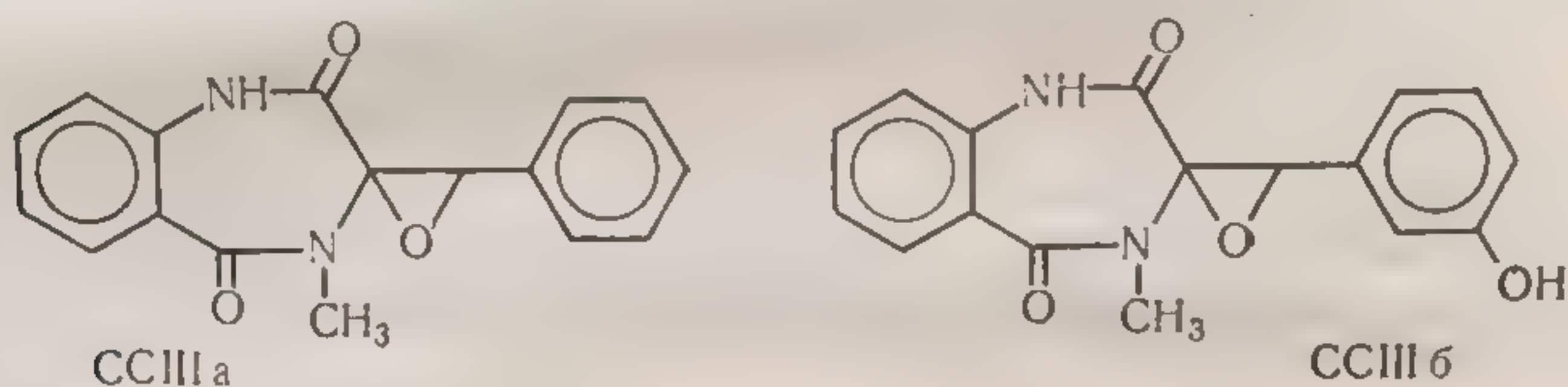
Некоторые производные 4-аралкиламино-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-онов синтезированы на основе *o*-нитробензилгидразинов СХСVIII [141]. Последние через промежуточные соединения CIC превращались в *o*-аминоарилгидразины CC, которые конденсацией с этиловым эфиром 2,3-дибромпропионовой кислоты в присутствии оснований давали вещества CCI:



1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы. Вещества типа СХХVIII образуются при окислении хромовым ангидридом соединений СХХVIII и CLXIII, а также при действии щелочи на 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны CVI [142, 143]:

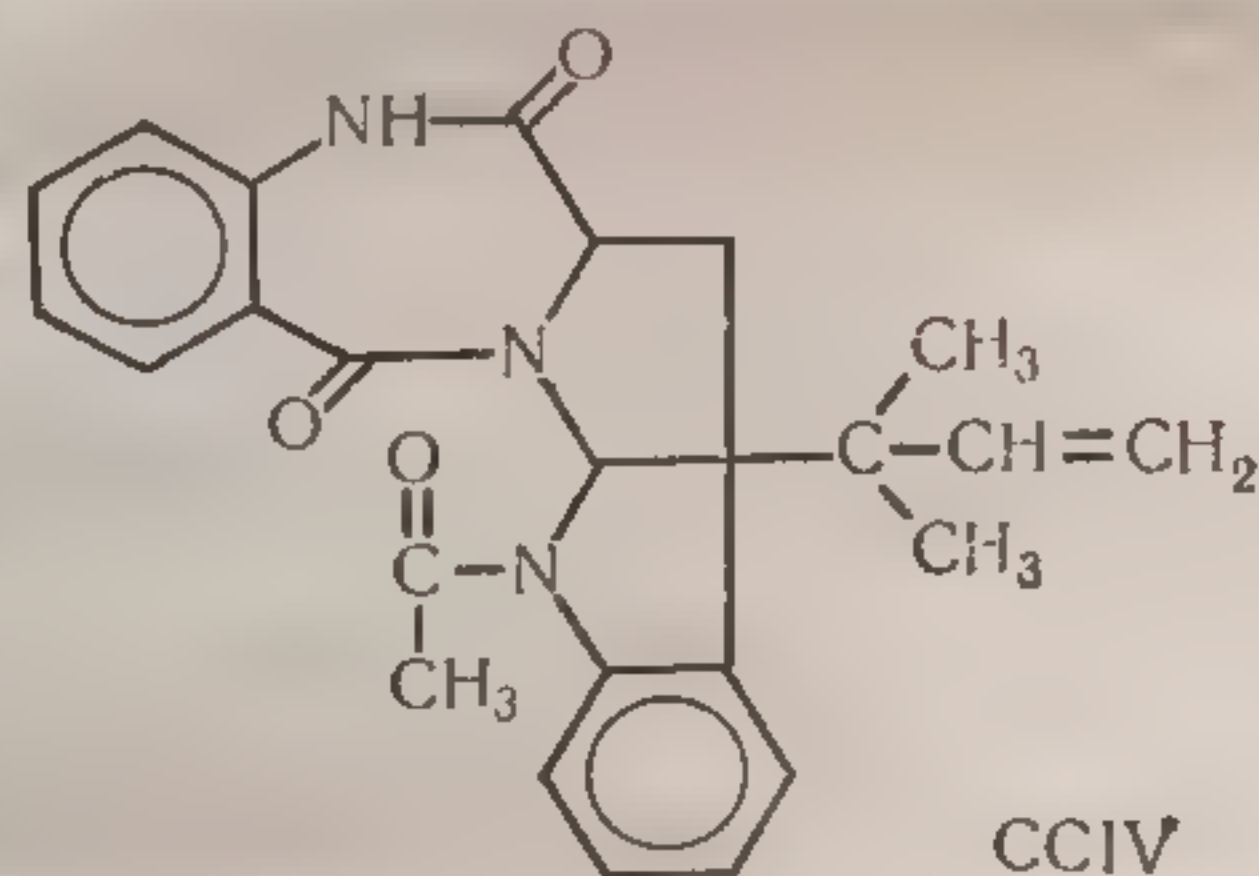


1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-дионы. Циклопенин ССIIIа и циклопенол ССIIIб — метаболиты грибов *Penicillium cyclopium* Westling и *Penicillium viridicatum* Westling — являются производным 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-диона [144]:



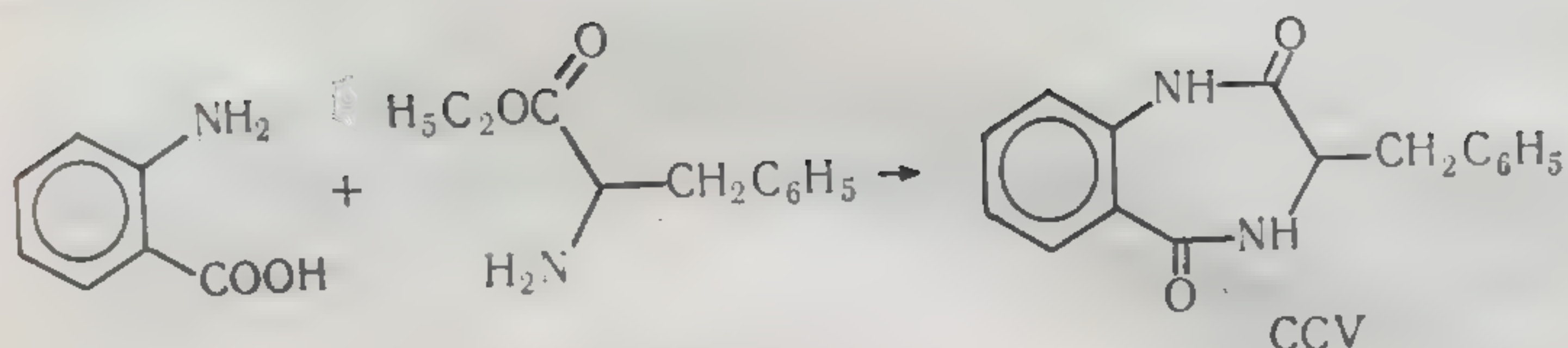
Структура циклопенина доказана его синтезом [145, 146].

Ядро 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-диона лежит также в основе метаболита LL — S490β ССIV [147], выделенного недавно из культуральной жидкости неидентифицированного вида *Aspergillus*

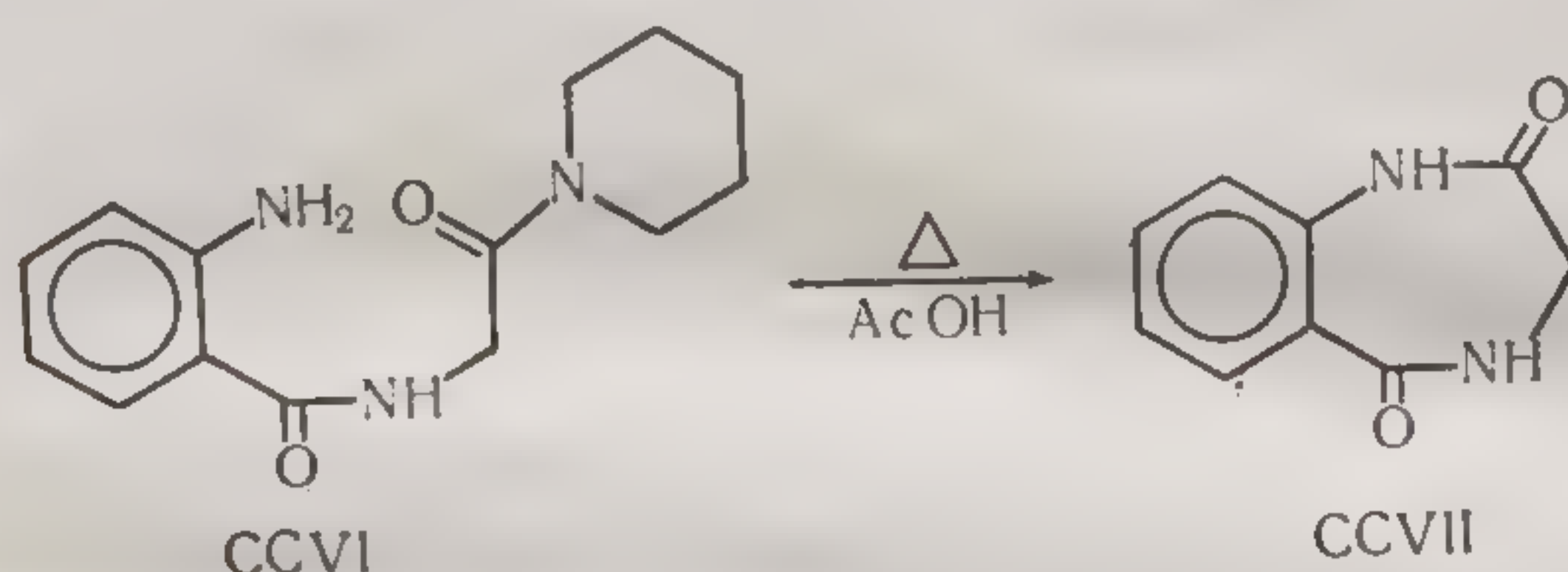


Строение метаболита ССIV установлено спектральными методами (ИК, УФ, ПМР). 1,4-Бенздиазепин-2,5-дионы можно получить несколькими методами. Для синтеза полупродукта циклопенина — 2-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-диона ССV — предложен довольно простой способ, заключающийся в конденсации антраниловой кислоты с этиловым эфиром бензилглицина

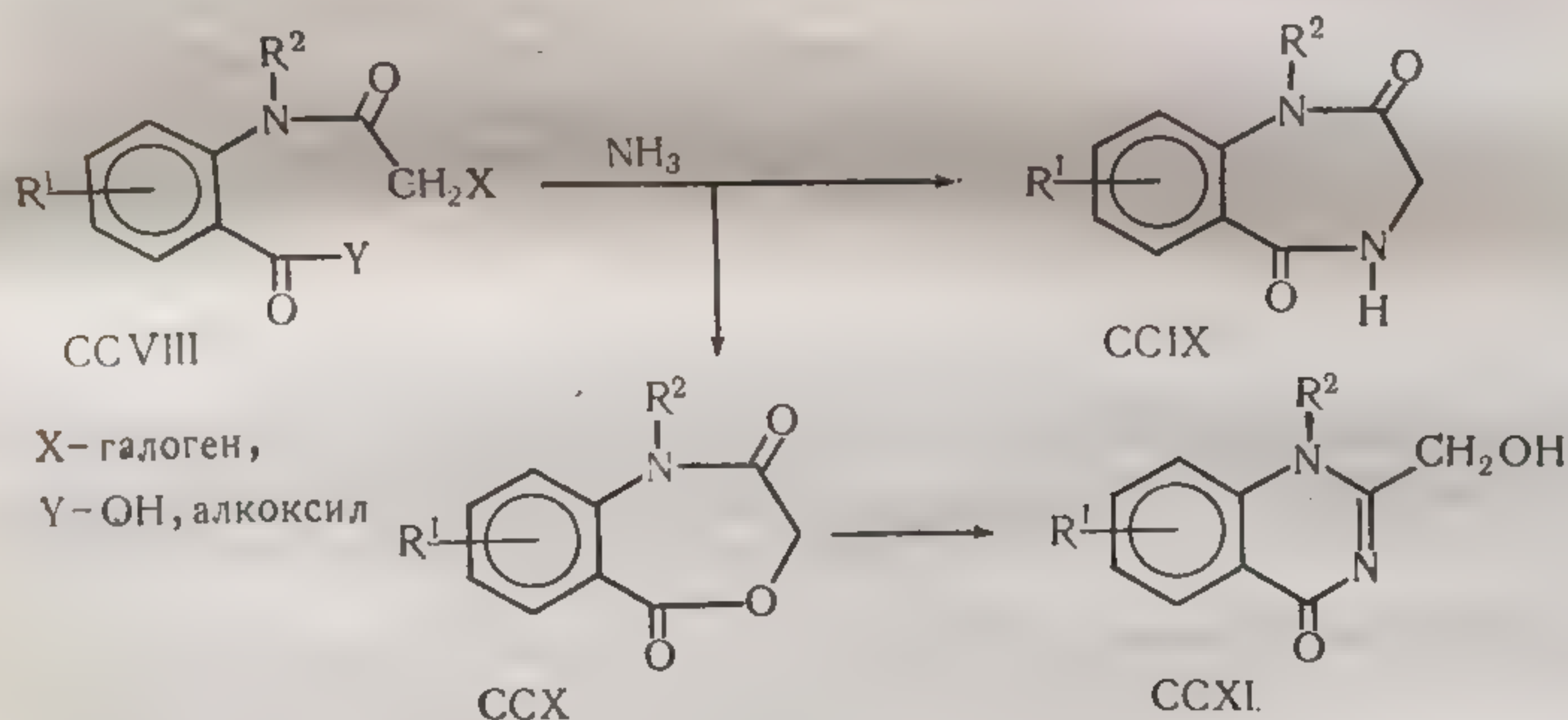
[148]:



Помимо антраниловой кислоты в синтезе 1,4-бенздиазепин-2,5-дионов используются различные ее производные. Пиперидид *o*-аминогиппуровой кислоты CCVI при нагревании в уксусной кислоте, отщепляя пиперидин, превращается в 2,5-дион CCVII [149]:



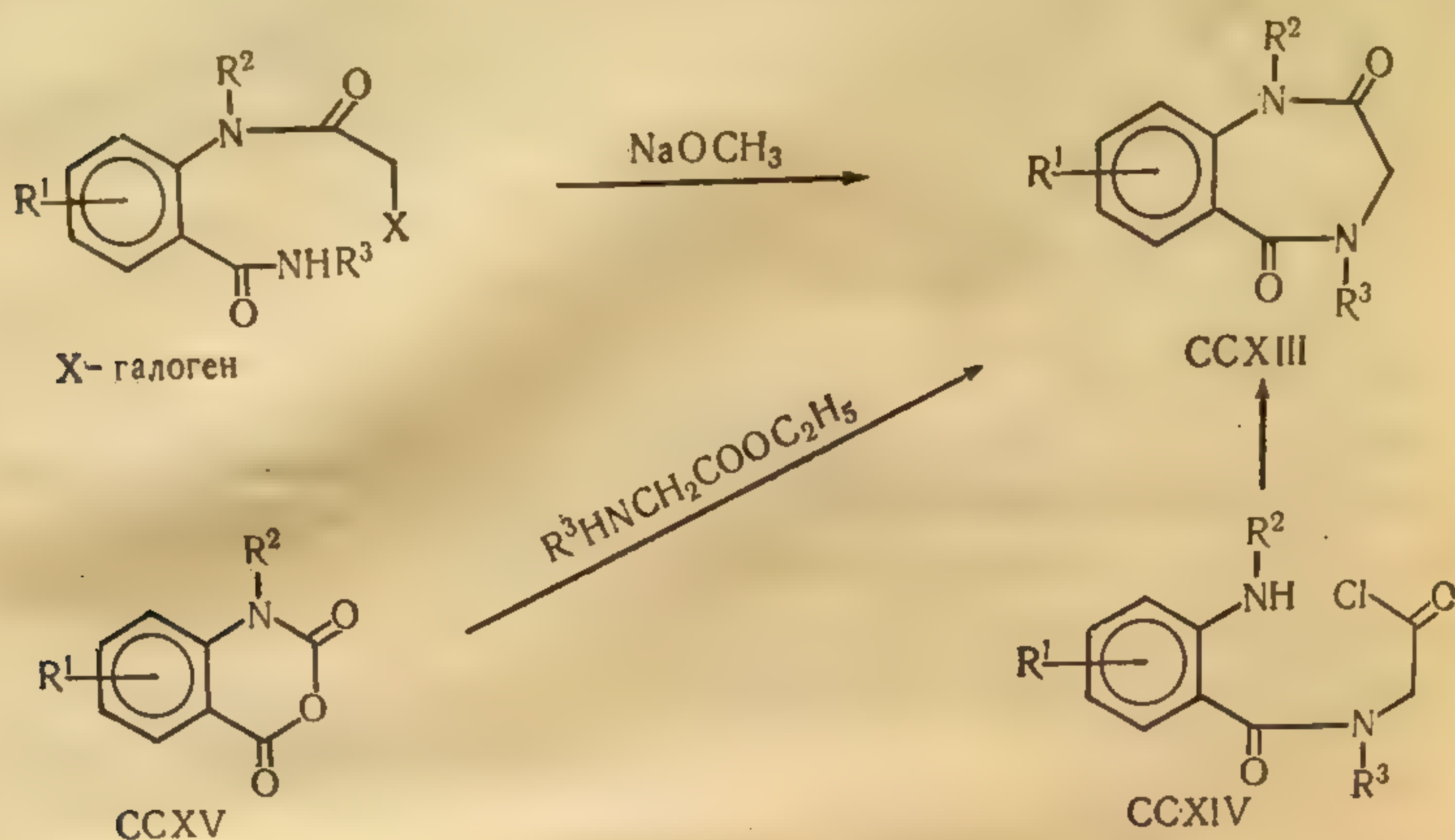
Действие аммиака на *N*-галогенацетильные производные антраниловых кислот или их эфиров CCVIII приводит к 1,4-бенздиазепин-2,5-диомам CCIX [150—152]:



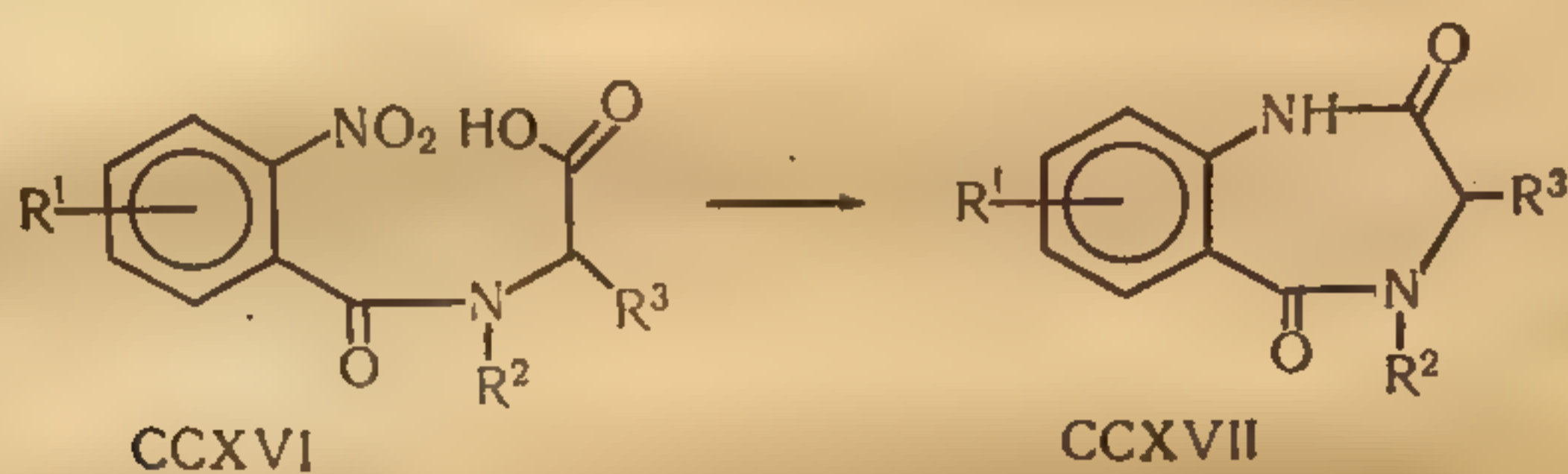
Однако следует учитывать, что в ходе реакции в зависимости от природы групп (заместителей) X и Y получаются либо бенздиазепин-2,5-дионы CCIX, либо 2-оксиметилхиназолон-4, образующиеся через промежуточные соединения CCX [150, 151].

1,4-Бенздиазепин-2,5-дионы CCXIII получают также при циклизации *N*-галогенацетильных производных антралиамидов CCXII [153] и хлорангидридов CCXIV [154] или конденсацией замещенных

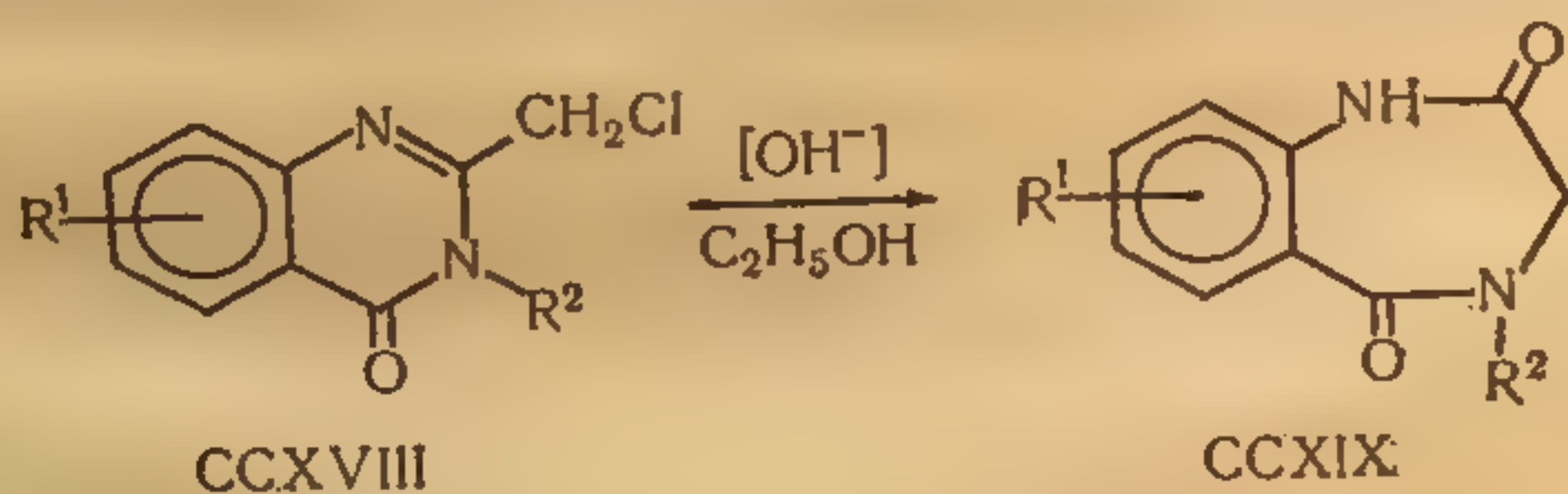
изатовых ангидридов CCXV с производными α -аминокислот [155]:



Восстановительная циклизация N-(o-нитроароил)- α -аминокислот CCXVI является довольно доступным путем синтеза 1,2,3,4-тетрагидро-5H-1,4-бенздиазепин-2,5-дионов, так как вещества CCXVI легко получают из соответствующих o-нитробензойных и α -аминокислот [8, 156—159]:



Расширение пиримидинового кольца 2-хлорметил-3,4-дигидрохиназолин-4-онов до 1,4-дiazепинового при действии на вещества CCXVIII щелочи в спиртовой среде представляет собой, еще одну возможность получения 1,4-бенздиазепин-2,5-дионов [160, 161]:



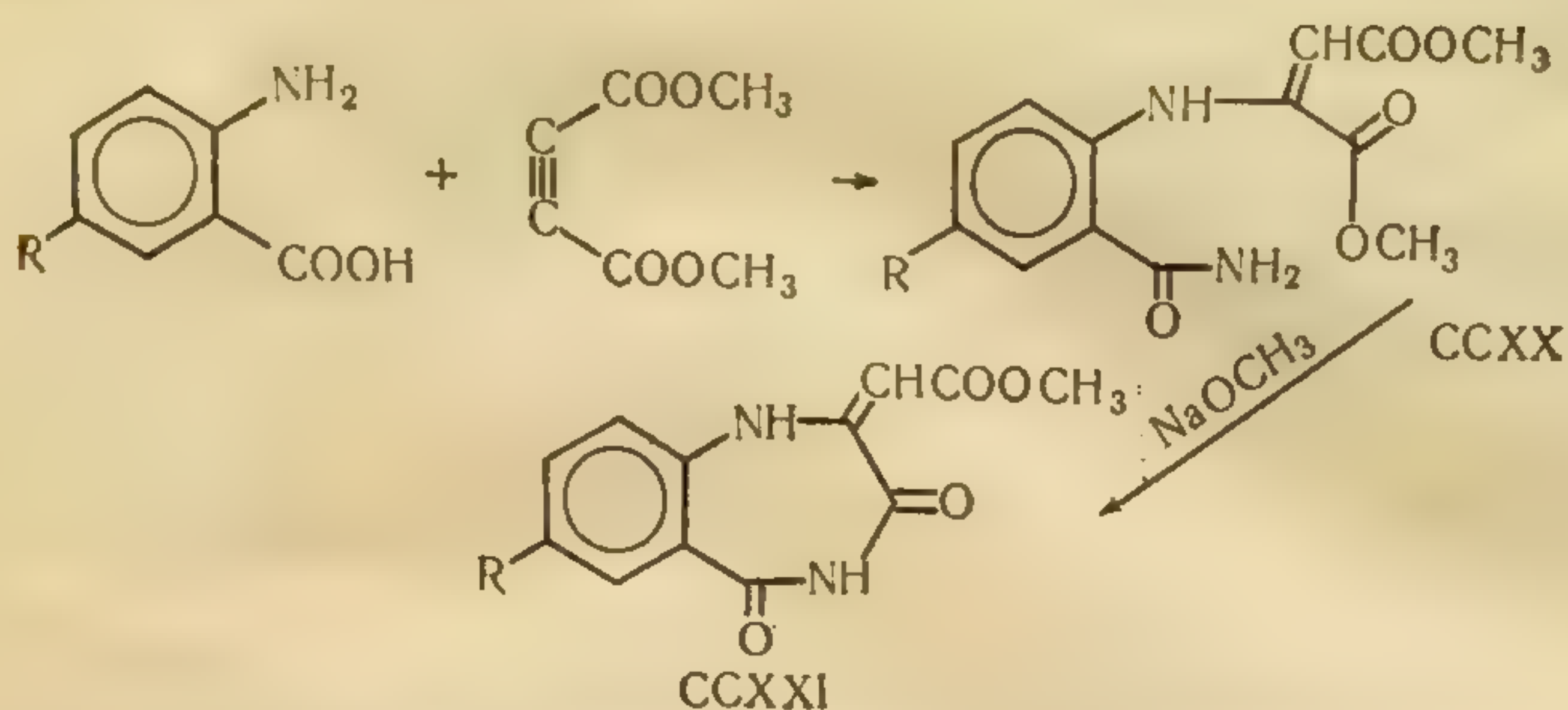
1,2,3,4-Тетрагидро-5H-1,4-бенздиазепин-3,5-дионы. Дионы данного ряда получены реакцией Михаэля из амидов антраниловых кислот и диметилацетилендикарбоксилата через промежуточные

Показана во
циклизации антр

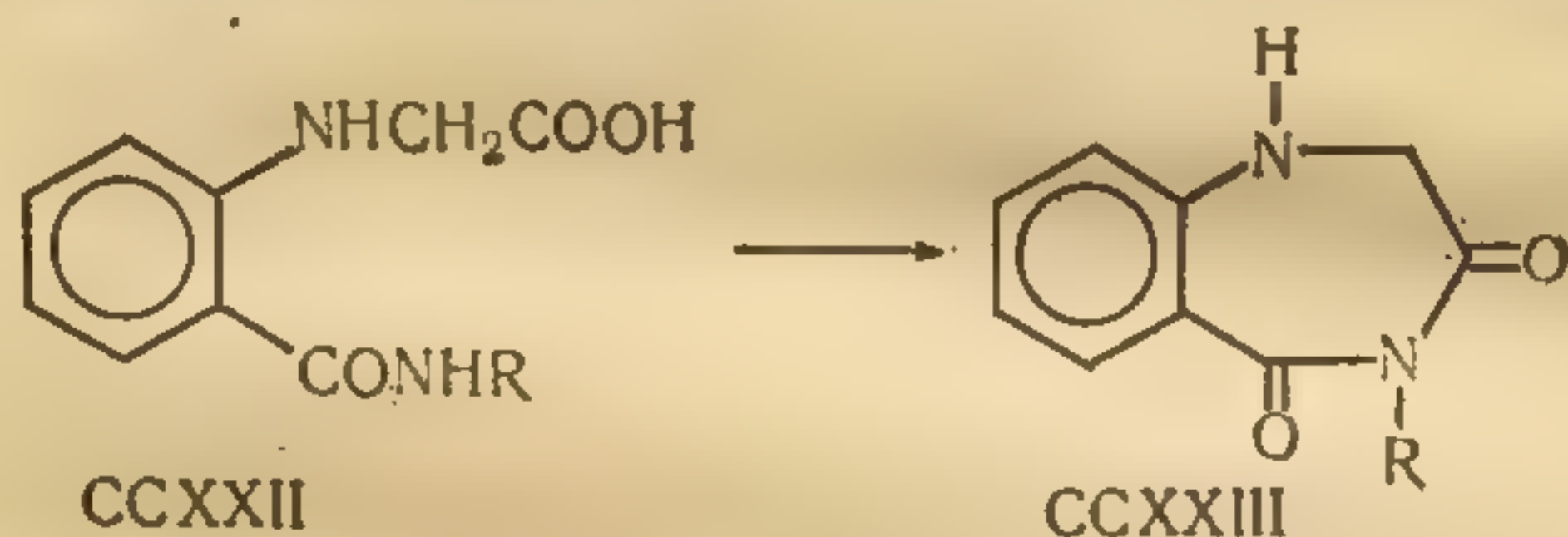
СПИСОК ЛИТ

1. Archer G., Ster
2. Богатский А.
3. Gärtner S.— A
4. Gilman N. W.
5. Auvers K., Fr
6. Stempel A., D
7. Archer S., Le
- 79, p. 5783.
8. Miyatake K.
9. Bischler A.
10. Sternbach L.
11. Sternbach L.
12. Sternbach L.
13. New York :
13. Bell S., Goch
14. Hoffmann-L
- 13298.
15. Derieg M.
16. Archer G.
17. Farber S.
18. Meguro K.
19. Stempel A.
20. Archer G.
21. Hoffmann-
22. Fryer R.
23. Archer G.
24. Field G.
25. 9H33П.
- Тавада Г
- Химия,

соединения ССХХ [162, 163]:



Показана возможность получения 1,4-бенздиазепин-3,5-дионон циклизаций антраниламидов типа ССХХII [164]:



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Archer G., Sternbach L.— Chem. Rev., 1968, 68, p. 747.
2. Богатский А. В., Андронати С. А.— Успехи химии, 1970, 39, с. 2217.
3. Gärtner S.— Ann. Chem., 1904, 332, S. 226.
4. Gilman N. W., Blount J. F., Fryer R. I.— J. Org. Chem., 1976, 41, p. 737.
5. Auvers K., Frese E.— Liebigs Ann. Chem., 1926, 450, S. 273.
6. Stempel A., Douvan J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1968, 33, p. 2963.
7. Archer S., Lewis L., Unser M., Hoppe J., Lape H.— J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, p. 5783.
8. Miyataka K., Kaga S.— J. Pharm. Soc. Jap., 1952, 72, p. 1160.
9. Bischler A.— Berichte, 1893, 26, S. 1892.
10. Sternbach L., Kaiser S., Reeder E.— J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, p. 475.
11. Sternbach L., Reeder E.— J. Org. Chem., 1961, 26, p. 1111.
12. Sternbach L., Randall L., Gustafson S.— In: Psychopharmacological agents. New York: Acad. press, 1964, p. 137.
13. Bell S., Gochman C., Childress S.— J. Med. Pharm. Chem., 1962, 5, p. 63.
14. Hoffmann-La Roche.— Neth. Appl. 6412484 (1965).— Chem. Abstrs, 1965, 63, 13298.
15. Derieg M., Fryer R., Sternbach L.— J. Chem. Soc., 1968, 50, N 9, p. 1103.
16. Archer G., Sternbach L. Пат. 3446806 (США).— РЖ Химия, 1970, 16Н493П.
17. Farber S., Wuest H., Meltzer R.— J. Med. Chem., 1964, 7, p. 235.
18. Meguro K., Kuwada Y.— Chem. and Pharm. Bull., 1973, 21, p. 2375.
19. Stempel A., Sternbach L. Пат. 3320239 (США).— РЖ Химия, 1969, 14Н407П.
20. Archer G., Sternbach L. Пат. 3625959 (США).— РЖ Химия, 1972, 15Н278П.
21. Hoffmann-La Roche.— Neth. Appl., 6412300.— Chem. Abstrs, 1966, 64, 6671.
22. Fryer R., Coffen D. Пат. 3849399 (США).— РЖ Химия, 1975, 170213П.
23. Archer G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1967, 29, p. 231.
24. Field G., Sternbach L., Zally W. Пат. 3678038 (США).— РЖ Химия, 1973, 9Н33П.
25. Тавада Г., Нацугари Х., Мэгуро Х., Кувада Х. Пат. 48—11112. (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 5Н356П.

26. Мэгуро Х., Кувада Х., Масуда Т. Пат. 31546 (Яп.).— РЖ Химия, 1972, 10Н319П.
27. Fryer R., Sternbach L. Пат. 3562251 (США).— РЖ Химия, 1972, 20Н445П.
28. Fryer R., Earley J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1967, 32, p. 3798.
29. Earley J., Fryer R., Walser A. Пат. 3869448 (США).— РЖ Химия, 1975, 230194П.
30. Field G., Zally W., Sternbach L.— Tetrahedron Lett., 1966, N 30, p. 2609.
31. Sternbach L., Reeder E.— J. Org. Chem., 1961, 26, p. 4936.
32. Bell S., Sulkowski T., Gochman C., Childress S.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 562.
33. Walker G.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 1929.
34. Sternbach L., Fryer R., Metlesics W., Reeder E., Sach G., Saucy G., Stempel A.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 3788.
35. Sulkowski T., Shildress S.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 2150.
36. Sternbach L., Reeder E., Archer G.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 2456.
37. Stempel A., Reeder E., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 4267.
38. Schlager L. Пат. 308753 (Австрия).— РЖ Химия, 1974, 6Н315П.
39. Bell S., Mc. Cully R., Childress S.— Tetrahedron Lett., 1965, N 33, p. 2889.
40. Falk J. Пат. 417612 (Швейцария).— Chem. Abstrs, 1967, 67, 21948.
41. Андронати С. А., Богатский А. В., Гордийчук Г. Н., Жулина З. И., Ягупольский Л. М.— Химия гетероцикл. соединений, 1975, № 2, с. 268.
42. Podesva C., Cullen E. Пат. 1063891 (Великобритания).— РЖ Химия, 1968, 16Н411П.
43. Stempel A., Landgraf F.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 4675.
44. Богатский А. В., Андронати С. А., Жулина З. И., Исаев С. Д., Юрченко А. Г.— Химия гетероцикл. соединений, 1977, № 6, с. 848.
45. Bahr F., Röhnert H., Carstens E. Пат. 61268 (ГДР).— РЖ Химия, 1975, 240175П.
46. Blažević N., Kajfež F.— J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, p. 1173.
47. Nedenskov P., Alster K. Пат. 1313642 (Великобритания).— РЖ Химия, 1973, 22Н393П.
48. Shindo M., Moro K., Shinozaki T. Пат. 3692776 (США).— РЖ Химия, 1973, 14Н411П.
49. Bell S., Mc. Cully R., Childress S.— J. Med. Chem., 1965, 33, p. 2889.
50. Bell S., Mc. Cully R., Shildress S.— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 172.
51. Bell S., Mc. Cully R., Childress S.— J. Heterocycl. Chem., 1967, 4, p. 647.
52. Ямамото Х., Инаба С., Хироюки Т., Акацу М., Кумэ Й., Мори К., Ямамото М., Идзуми Т., Исидзуми К., Мируяма И. Пат. 3827 (Яп.) — РЖ Химия, 1973, 4Н428П.
53. Kajfež F., Blažević N. Пат. 547293 (Швейцария).— РЖ Химия, 1974, 21Н433П.
54. Yamamoto H., Inaba S., Hirohashi T., Ishizumi K.— Chem. Ber., 1968, 101, S. 4245.
55. Inaba S., Hirohashi T., Yamamoto H.— Chem. and Pharmacol. Bull., 1969, 17, p. 1263.
56. Ямамото Х., Инаба С., Хирохаси Т., Исигуро К., Маруяма И. Пат. 35906 (Яп.).— РЖ Химия, 1971, 19Н508П.
57. Ямамото Х., Инаба С., Окамото Т., Хирохаси Т., Исигуро К., Ямамото М., Маруяма И., Мори К., Кобаяси Ц. Пат. 28287 (Яп.).— РЖ Химия, 1971, 19Н506П.
58. Инаба С., Акацу М., Ямамото Х. Пат. 13916 (Яп.).— РЖ Химия, 1973, 12Н364П.
59. Yamamoto H., Inaba S., Ishizumi K.— Jap. Chem. Ind. Assoc. Mon., 1975, 28, p. 694.
60. Schöfield K., Theobald R.— J. Chem. Soc., 1949, N 4, p. 796.
61. Fryer R., Sternbach L. Пат. 3376290 (США).— РЖ Химия, 1970, 1Н501П.
62. Neth. Appl. 6507637 (1965).— Chem. Abstrs, 1966, 64, 15902.
63. Tawada H., Natsugari H., Meguro K., Kuwada Y. Пат. 3746701 (США).— РЖ Химия, 1974, 13Н368П.
64. Röter E. Пат. 498128 (Швейцария).— РЖ Химия, 1971, 12Н375П.
65. Масуда Т., Камаи Й., Хараиса Й., Комацу Т. Пат. 34436 (Яп.).— РЖ Химия, 1972, 16Н279П.

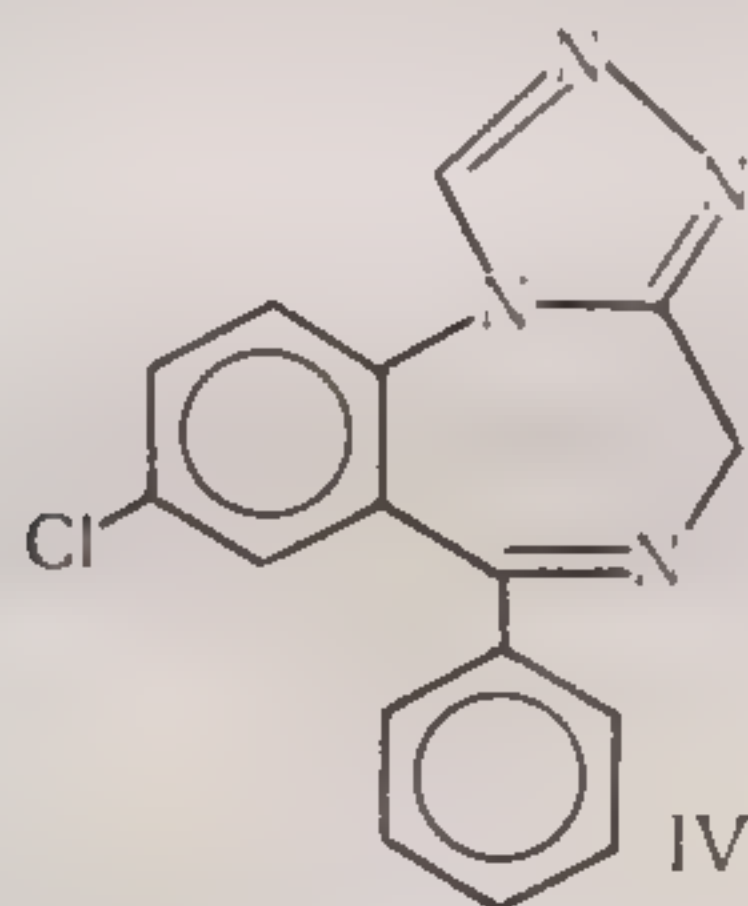
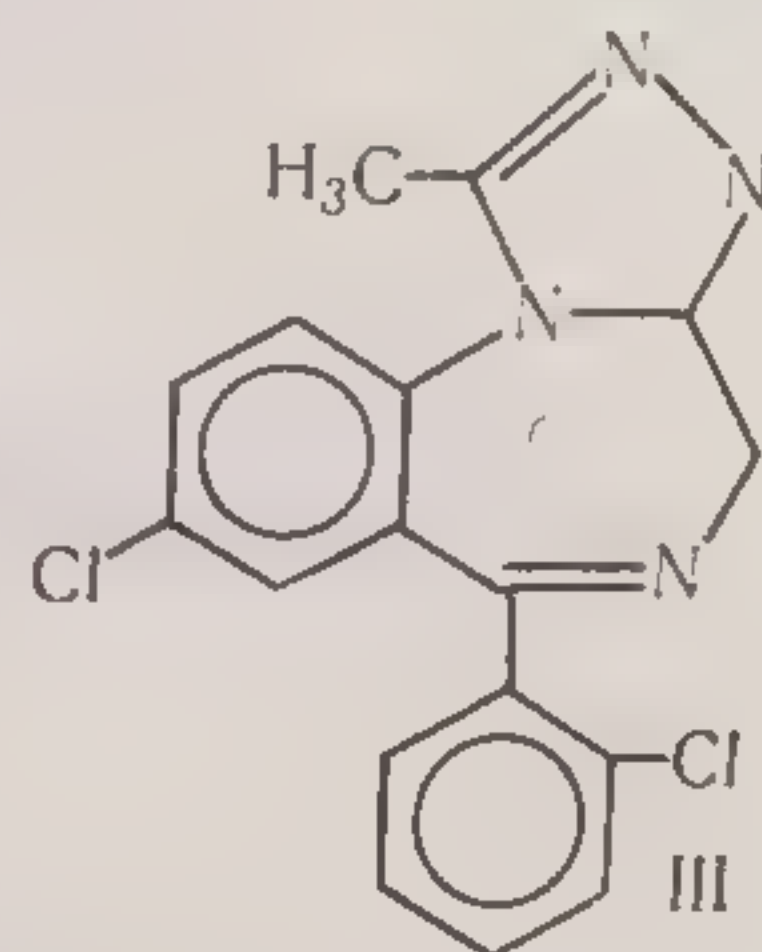
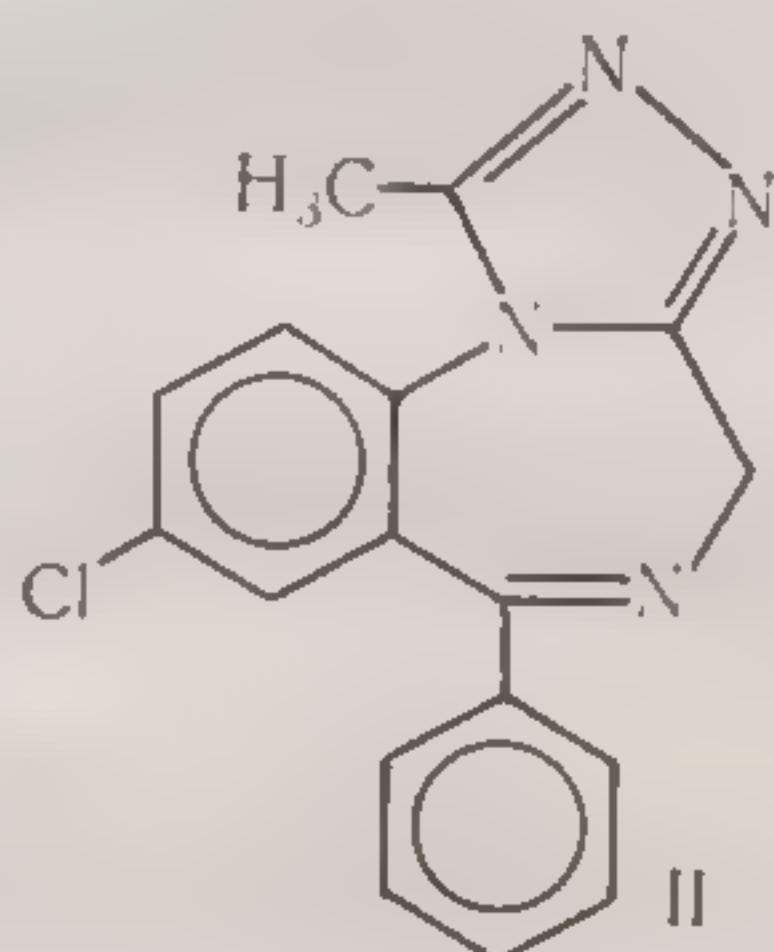
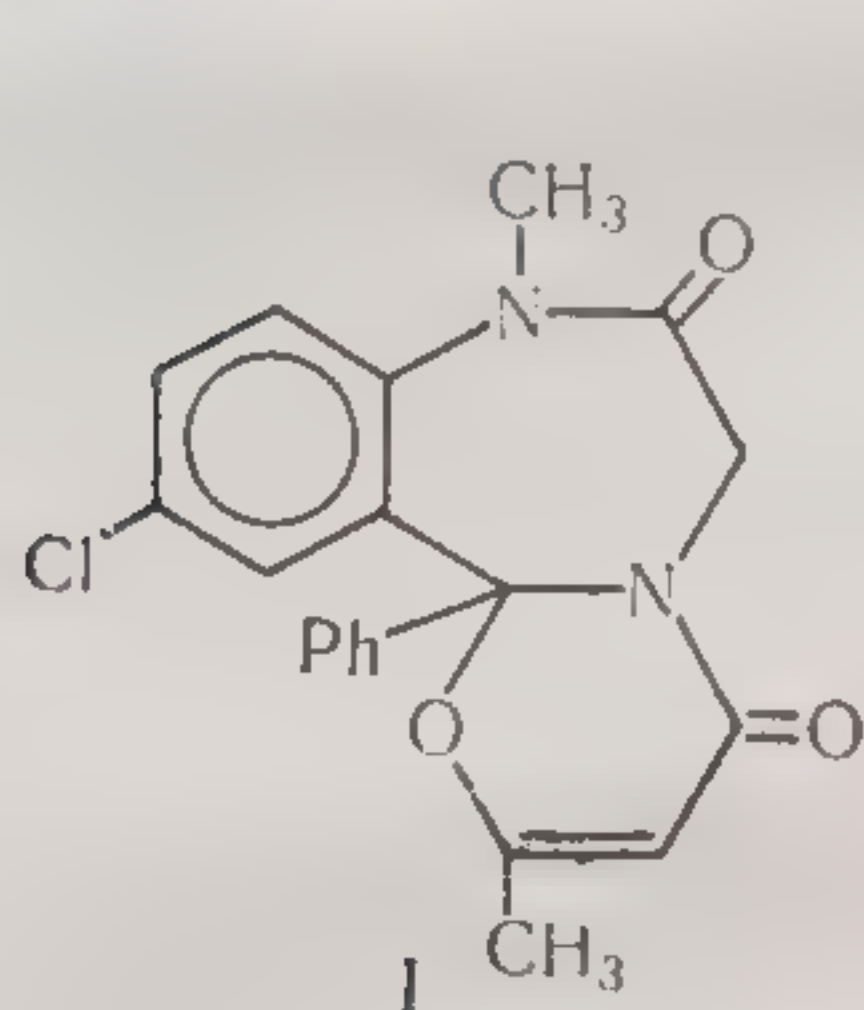
66. Davis R., Pizzini L.— J. Org. Chem., 1960, 25, p. 1884.
67. Аки О., Такагава Я., Судакава К., Ямамото М. Пат. 48—21114 (Яп.). — РЖ Химия, 1974, 12Н333П.
68. Nakagawa Y., Aki O., Sirakawa K.— Chem. and Pharm. Bull. Tokyo, 1972, 20, p. 2209.
69. Бан Й., Нагаи М. Пат. 51—30074 (Яп.).— РЖ Химия, 1977, 150160П.
70. Stempel A., Douvan I., Reeder E., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1967, 32, p. 2417.
71. Sorentino P. Пат. 6706791 (Юж. Африка).— Chem. Abstrs, 1968, 70, 57916.
72. Hellerbach J., Metlesics W., Sternbach L. Пат. 3297685 (США).— РЖ Химия, 1968, 14Н444П.
73. Hoffmann-La Roche. Пат. 311363 (Австрия).— РЖ Химия, 1974, 23Н434П.
74. Meguro K., Kuwada Y.— J. Pharm. Soc. Jap., 1973, 93, p. 1263.
75. Fryer R., Archer G., Brust B., Zally W., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 1308.
76. Inaba S., Okamoto T., Hirohashi T., Ishizumi K., Yamamoto M., Maruyama J., Mori K., Kobayashi T., Yamamoto H. Пат. 3666643 (США).— РЖ Химия, 1973, 6Н445П.
77. Felix A., Earley J., Fryer R., Sternbach L.— J. Heterocycl. Chem., 1968, 5, p. 731.
78. Milkowski W., Funke S., Hünschens R., Liepmann H. G., Stühmer W., Zeugner H. Заявка 2221536 (ФРГ).— РЖ Химия, 1974, 20Н459П.
79. Meguro K., Kuwada Y.— Chem. and Pharm. Bull., 1973, 21, p. 2375.
80. Татикава Т., Такаки Х., Камиока Т., Фукунага М., Кавано Й. Пат. 47 — 29970 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 5Н360П.
81. Röhricht J., Kisfaludy L., Löw M., Szokolczay I., Dancsi L. Пат. 160768 (ВНР).— РЖ Химия, 1974, 19Н416П.
82. Hill J. A., Johnson A. W., King T. J.— J. Chem. Soc., 1961, p. 4430.
83. Sternbach L., Archer G., Reeder E.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 3013.
84. Bell S., Gochman C. Пат. 3538082 (США).— РЖ Химия, 1971, 14Н464П.
85. Blažević N.— J. Heterocycl. Chem., 1971, 8, p. 845.
86. Blažević N., Kajfež F. Пат. 549030 (Швейцария). — РЖ Химия, 1975, 3Н156П.
87. Ямамото Х., Инаба С., Окамото Т., Хирохаси Т., Исидзуми К., Ямамото М., Маруяма И., Мори К., Кобаяси Ц. Пат. 24708 (Яп.). — РЖ Химия, 1972, 10Н141П.
88. Yamamoto H., Inaba S., Okamoto T., Hirohashi T., Ishizumi K., Yamamoto M., Maruyama I., Mori K., Kobayashi T. Пат. 126331 (Дания). — РЖ Химия, 1974, 20Н450П.
89. Hellerbach J., Zanetti G. Пат. 551986 (Швейцария).— РЖ Химия, 1975, 60147П.
90. Nakagawa Y., Aki O., Sirakawa K.— Chem. and Pharm. Bull., 1972, 20, p. 2209.
91. Морияма Х., Ямамото Х., Инаба С., Нагата Х. Пат. 23335 (Яп.).— РЖ Химия, 1970, 16Н492П.
92. Moriyama H., Yamamoto H., Inaba S., Nagata H. Пат. 76514 (ГДР). — РЖ Химия, 1971, 15Н486П.
93. Archer G., Sternbach L. Пат. 3579580 (США).— РЖ Химия, 1972, 8Н378П.
94. Steinman M. Пат. 568990 (Швейцария).— РЖ Химия, 1976, 120134П.
95. Kaegi H. Пат. 3501460 (США).— РЖ Химия, 1971, 10Н389П.
96. Milkowski W., Budden K., Funke S., Hünschens R., Liepman H., Stühmer W., Zeugner H. Заявка 2221558 (ФРГ).— РЖ Химия, 1974, 21Н431П.
97. Исигуро К., Мори К., Окамото Т., Анаэ Т., Идзуми Т., Акацу М., Кумэ И., Инаба С., Ямамото Х. Пат. 50—11396 (Яп.).— РЖ Химия, 1976, 90165П.
98. Archer G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 231.
99. Fryer R., Sternbach L. Пат. 3625957 (США). — РЖ Химия, 1972, 16Н281П.
100. Jorgensen D. Пат. 129048 (Дания).— РЖ Химия, 1975, 230193П.
101. Hester J. Пат. 3896109 (США).— РЖ Химия, 1976, 90155П.
102. Corral C., Madronero R., Vega S.— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 985.
103. Archer G., Sternbach L. Пат. 3583978 (США).— РЖ Химия, 1972, 5Н393П.
104. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 1998.
105. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 2100.

106. Takahashi M., Onihara S., Shioda R.— J. Chem. Soc. Jap., 1972, p. 1259. — РЖ Химия, 1973, 2Ж421.
107. Mohrbacher R., Grous P. Пат. 4022767 (США).— РЖ Химия, 1978, 30159П.
108. Field G., Sternbach L., Zally W. Пат. 3624073 (США). — РЖ Химия, 1972, 18Н243П.
109. Fryer I., Winter D., Sternbach L.— J. Heterocycl. Chem., 1967, 4, p. 355.
110. Ogata M., Matsumoto H. Пат. 4041026 (США).— РЖ Химия, 1978, 50222П.
111. Ogata M., Мацумото Х. Заявка 52—33687 (Яп.).— РЖ Химия, 1978, 70255П.
112. Ogata M., Hiroshi M., Katsumi H.— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 776.
113. Deyrup J., Gill J.— Tetrahedron Lett., 1973, N 49, p. 4845.
114. Андронати С. А., Богатский А. В., Гулять В. П., Клыгуль Т. А., Смольский С. П., Вухляев Ю. И.— Физиологически актив, вещества, 1975, вып. 7, с. 75.
115. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Коломейченко Г. Н., Жулина З. И.— Докл. АН СССР, 1977, 234, № 2, с. 215.
116. Ichii T.— J. Pharm. Soc. Jap., 1962, 82, p. 999.
117. Archer S. Пат. 2902490 (США).— РЖ Химия, 1961, 20Л240.
118. Archer G., Sternbach L. Пат. 3671517 (США). — РЖ Химия, 1973, 9Н331П.
119. Gatta F., Landi V., Nunez B., Tomassetti M. — Ann. Ist. super. sanità, 1971, 7, p. 533.
120. Sorrentino P. Пат. 1279842 (Великобритания).— РЖ Химия, 1973, 7Н452П.
121. Archer G., Fryer R., Sternbach L. Пат. 42047 (ГДР).— РЖ Химия, 1967, 7Н350П.
122. Hoffmann-La Roche. Пат. 26581 (СФРЮ).— РЖ Химия, 1975, 240186П.
123. Bell S., Shildress S., Sulkowski T. Пат. 3336296 (США).— РЖ Химия, 1975, 240190П.
124. Sorrentino P. Пат. 3574191 (США).— РЖ Химия, 1971, 24Н495П.
125. Bahr P., Röhnert H. Пат. 78756 (ГДР).— РЖ Химия, 1972, 11Н281П.
126. Stempel A., Sternbach L. Пат. 3515756 (США).— РЖ Химия, 1971, 8Н367П.
127. Fryer R., Earley J., Evans E., Schneider J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1970, 35, p. 2455.
128. Hellerbach J., Walser A. Пат. 433500 (Австралия).— РЖ Химия, 1974, 11Н290П.
129. Хаттори А., Такасино Й., Хиробаси Т., Исидзуми К., Акацу М., Мори К., Коки И., Кумэ Й., Сато Х., Инаба С., Ямамото Х. Пат. 46—67310 (Яп.).— РЖ Химия, 1976, 30119П.
130. Archer G., Sternbach L. Пат. 3531467 (США).— РЖ Химия, 1971, 12Н374П.
131. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 1998.
132. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 2100.
133. Field G., Zally W., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 2098.
134. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1966, 31, p. 4268.
135. Bauer A., Weber K.— Z. Naturforsch., 1974, 296, S. 670.
136. Field G., Sternbach L., Zally W. Пат. 2624073 (США).— РЖ Химия, 1972, 18Н243П.
137. Field G., Zally W., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1971, 36, p. 777.
138. Mohrbacher R., Grous P. Пат. 4020055 (США).— РЖ Химия, 1978, 4094П.
139. Corral C., Madronero R., Vega S.— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 99.
140. Leimgruber W., Stefanovic V., Schenker F., Karr A., Berger J.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, p. 5791.
141. Leimgruber W., Ratcho A., Shenker F.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, p. 5793.
142. Bracken A., Pocker A., Raistrick H.— Biochem. J., 1954, 57, p. 587.
143. Berkinshaw J., Luckner M., Mohammed J., Mothes K., Stickings C.— Biochem. J., 1963, 89, p. 196.
144. Mohammed J., Luckner M.— Tetrahedron Lett., 1963, 28, p. 1953.
145. Smith H., Wegfahrt P., Rapoport H.— J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, p. 1663.
146. Martin P., Rapoport H., Smith H., Wong J.— J. Org. Chem., 1969, 34, p. 1359.
147. Ellestand G., Minando P., Kunstmann M. — J. Org. Chem., 1973, 38, p. 2404.
148. Rhee R., White J.— J. Org. Chem., 1978, 42, p. 3650.
149. Uskokovic M., Jacobelli J., Wenner W.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 3606.

150. *Uskokovic M., Jacobelli J., Tomme V., Wenner W.*— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 582.
151. *Jacobelli J., Uskokovic M., Wenner W.*— J. Heterocycl. Chem., 1965, 2, p. 323.
152. *Griot R.* Пат. 3414563 (США).— РЖ Химия, 1970, 9Н434П.
153. *Lee C.*— J. Heterocycl. Chem., 1964, 1, p. 235.
154. *Boehringer C. H.* Пат. 280290 (Австрия).— РЖ Химия, 1970, 24Н446П.
155. *Takahaschi M., Onizawa S., Shioda R.*— J. Chem. Soc. Jap, Chem. and Ind. Chem., 1972, N 7, p. 1259.
156. *Krapcho J.* Пат. 3173912 (США).— РЖ Химия, 1967, 6Н292П.
157. *Carabateas P., Harris L.*— J. Med. Chem., 1966, 9, p. 6.
158. *Hoffmann E., Jagnicinski B.*— J. Heterocycl. Chem., 1966, 3, p. 348.
159. *Krapcho J., Turk C.*— J. Med. Chem., 1966, 9, p. 191.
160. *Bogentoft C., Ericsson O., Danielson B.*— Acta pharm. sues., 1974, 11, p. 59.
161. *Brener H.*— Tetrahedron Lett., 1976, N 23, p. 1935.
162. *Heindel N., Lemke T.*— J. Heterocycl. Chem., 1966, 3, p. 389.
163. *Heindel N., Fives W., Lemke T., Rowe J., Snady H., Carrano R.*— J. Med. Chem., 1971, 14, p. 1233.
164. *Stavropoulos G., Theodoropoulos D.*— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 1139.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ С АННЕЛИРОВАННЫМИ ЦИКЛАМИ

Весьма интересными психофармакологическими свойствами обладают соединения, принадлежащие к новым классам гетероциклов — 1,4-бенздиазепинам с аннелированными в различных положениях 1,4-бенздиазепинового ядра циклами [1]. Некоторые препараты подобной структуры (кетазолам, I; алпразолам, II; триазолам, III; D-4 ОТА, IV)

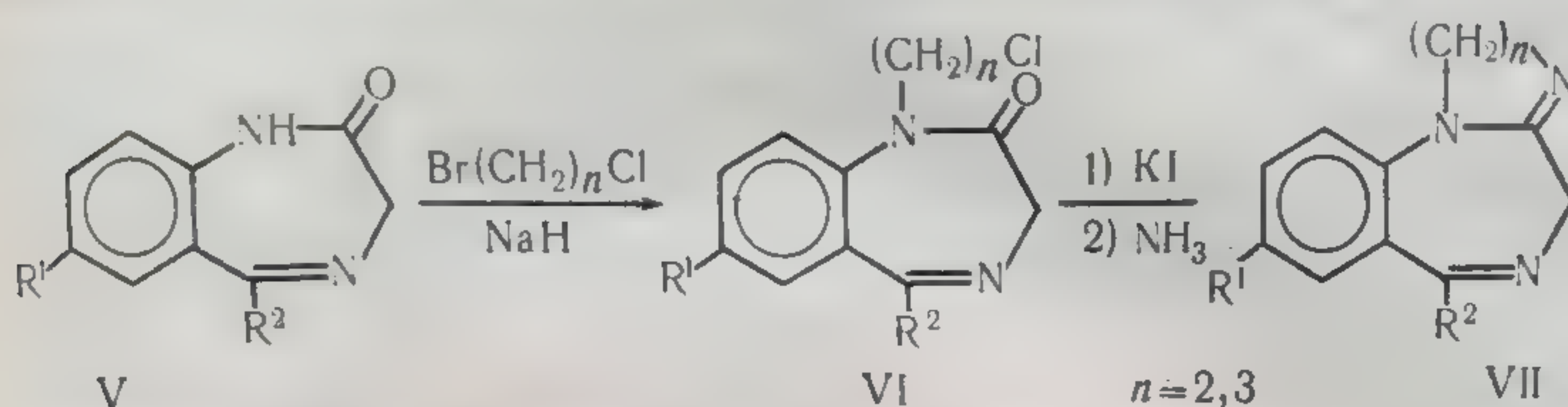


обладают весьма интересными психофармакологическими свойствами, низкой токсичностью и рекомендованы к применению в медицинской практике в качестве транквилизирующих, седативных, противосудорожных и миорелаксантных средств.

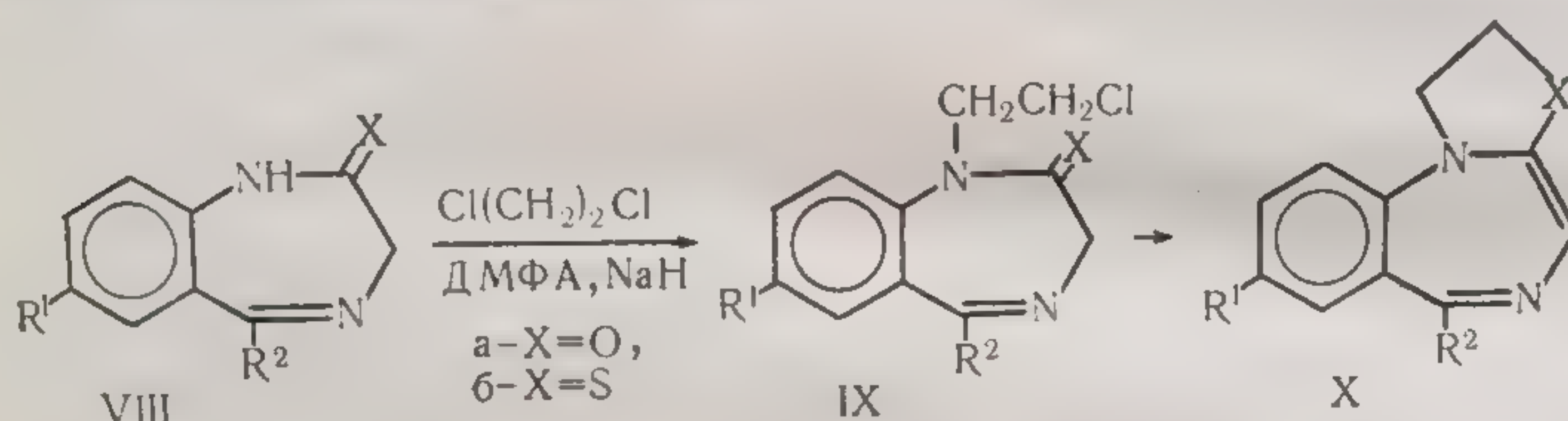
1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ С АННЕЛИРОВАННЫМИ В ПОЛОЖЕНИИ 1,2 ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Дигидроимидазо- и тетрагидропиримидо [1,2-а] [1,4] бенздиазепины VII получены Штернбахом и сотрудниками [2,3] замещением атома галогена в бенздиазепинонах VI на аминогруппу с по-

следующей циклизацией аминоалкильных производных:



Взаимодействие бенздиазепин-2-онов или тионов VIII с дихлорэтаном в диметилформамиде в присутствии оснований протекает через образование промежуточных соединений IX, которые циклизуются соответственно в оксазолидино [3,2-*a*]- и тиазолидино [3,2-*a*] [1,4] бенздиазепины X [4]:



Большие возможности синтеза разнообразных систем рассматриваемого типа открывает применение тионов VIIIб. Атом серы в этих соединениях легко замещается на различные группы при действии нуклеофильных агентов (схема 2). Реакция с гидразином или ацилгидразинами дает гидразино- XI или ацилгидразинопроводные XII, из которых получают триазолобенздиазепины XIII [5, 6], тетразолобенздиазепины XIV [7], триазинобенздиазепины XVI [8, 9] и тиатриазолобенздиазепины XVII [10]. Соединения XIII получают также из кетонов XVIII [11]. Имидазолино [1,2-*a*] [1, 4]-бенздиазепины XX образуются при циклизации соединений XIX, получаемых конденсацией тионов VIIIб с глицином в присутствии дициклогексилкарбодиимида [12]. При взаимодействии бенздиазепинтионов с гидроксиламином образуются 2-гидроксиамино-3Н-1,4-бенздиазепины XXI, которые при действии фосгена превращаются в производные оксадиазолино [3,4-*a*] [1,4] бенздиазепина XXII [13].

Конденсация тионов XXIII с производными гидразина приводит к тетрагидротриазино[3,4-*a*] [1,4] бенздиазепинам XXIV [14]:

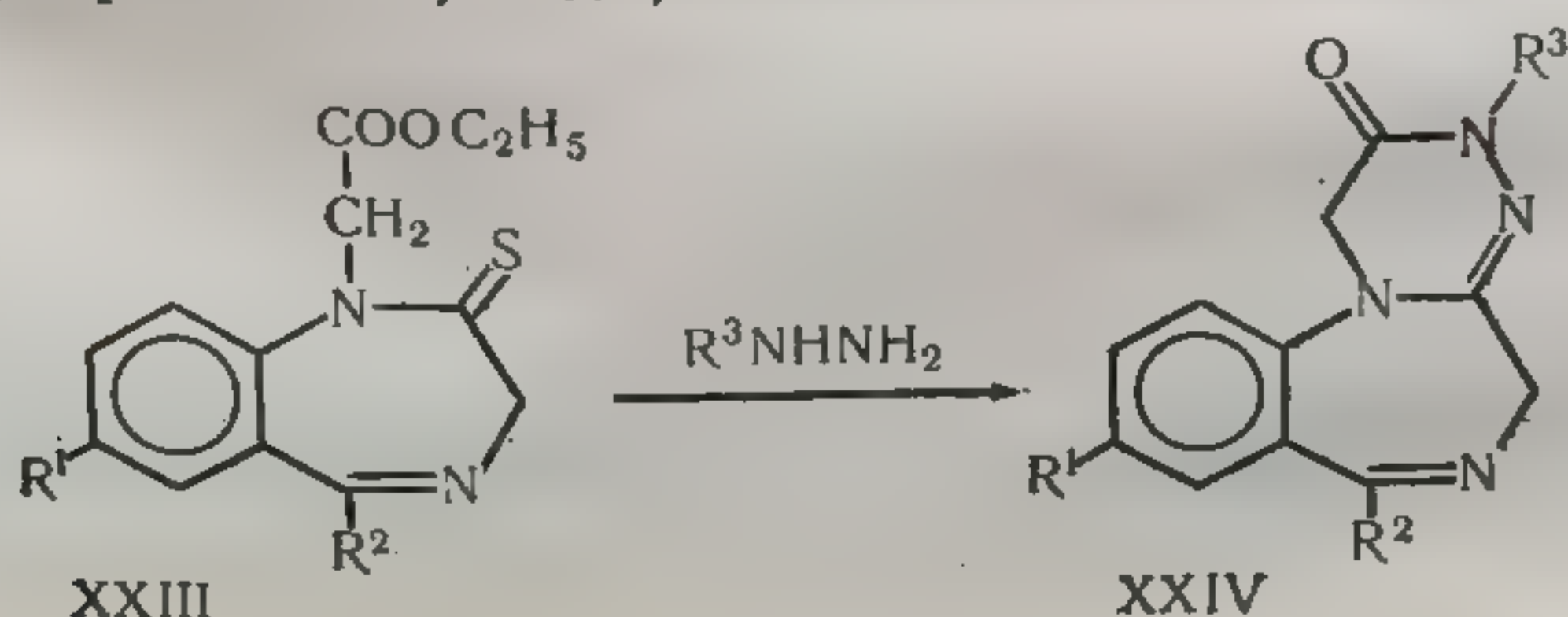
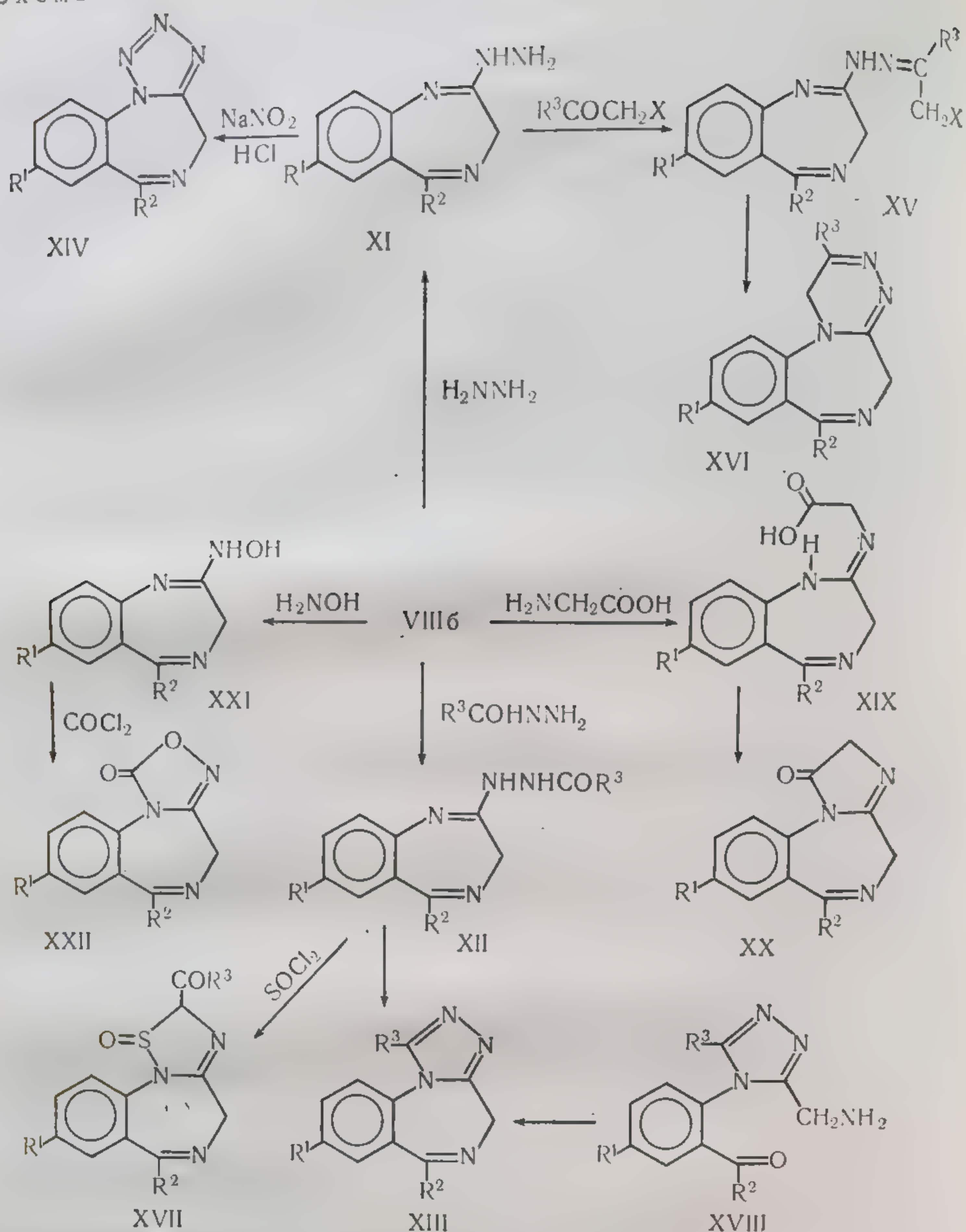
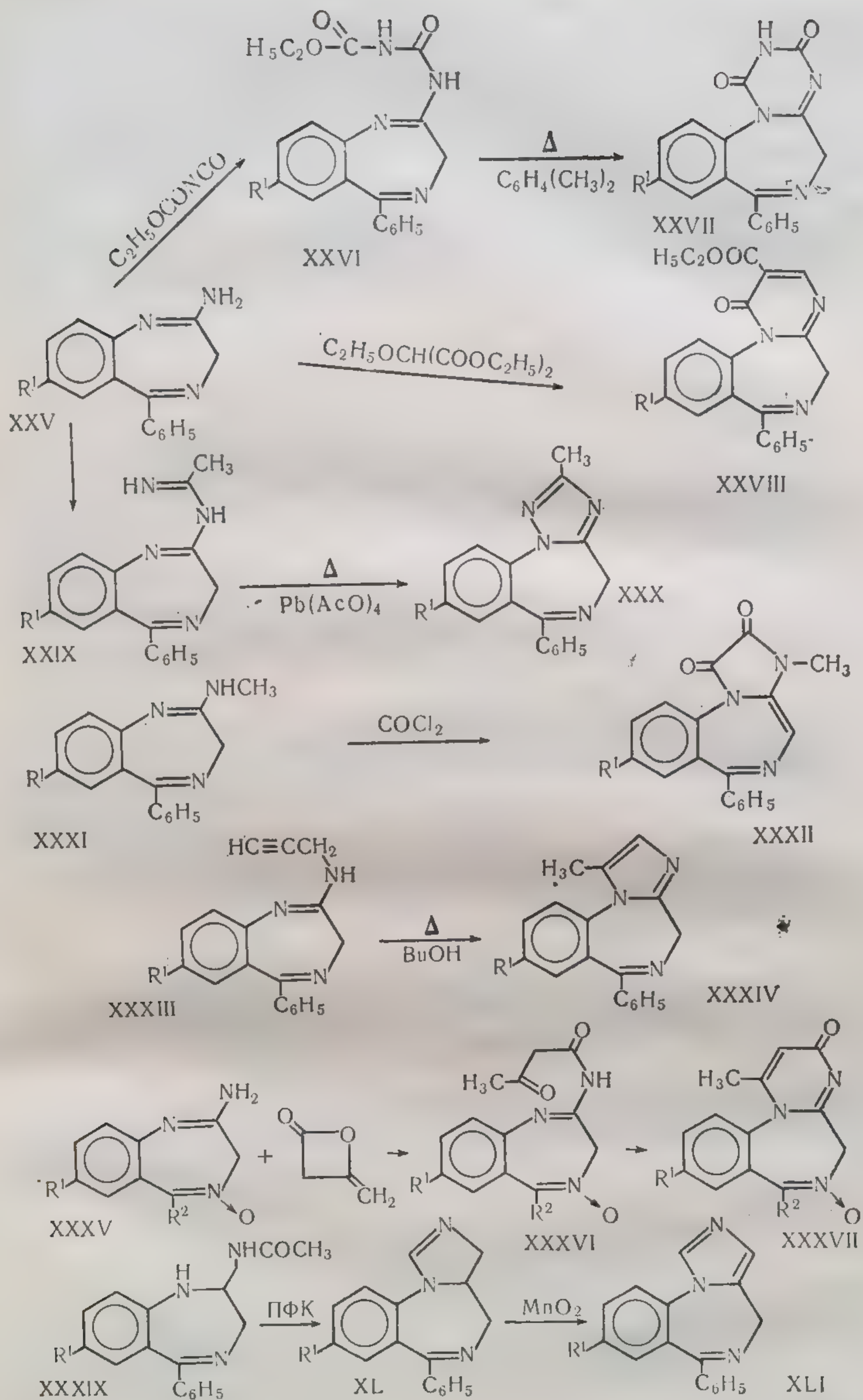


Схема 2



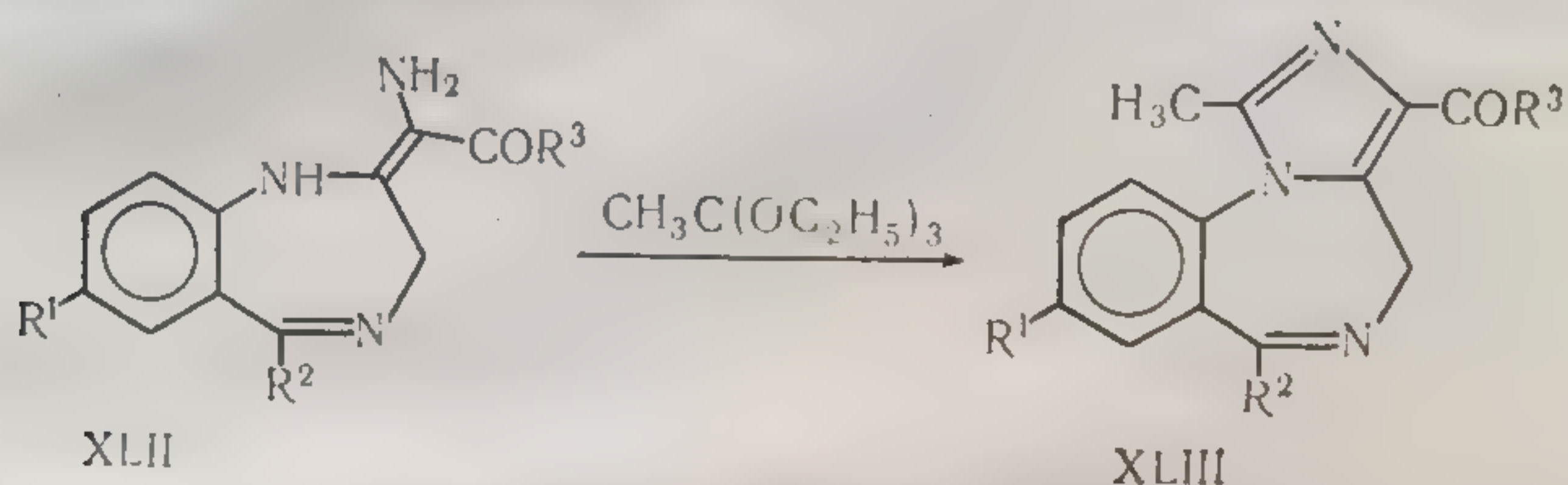
Аннелирование гетероциклов в положении 1,2 1,4-бенздиазепиновой системы проводится также на основе 2-амино-3Н-1,4-бенздиазепинов (схема 3). При конденсации 2-амино-3Н-1,4-бенздиазепинов XXV с этоксикарбонилизоцианатом или этоксималоновым эфиром получают тетрагидротриазино[2,3-а][1,4]бенздиазепины XXVII [8] и дигидропиримидо[1,2-а][1,4]бенздиазепины XXVIII соответственно [15]. Нагревание амидина XXIX в присутствии ацетата свинца дает триазолобенздиазепины XXX [16]. Производные имидазобенздиазепина XXXII и XXXIV образуются при конденсации

Схема 3

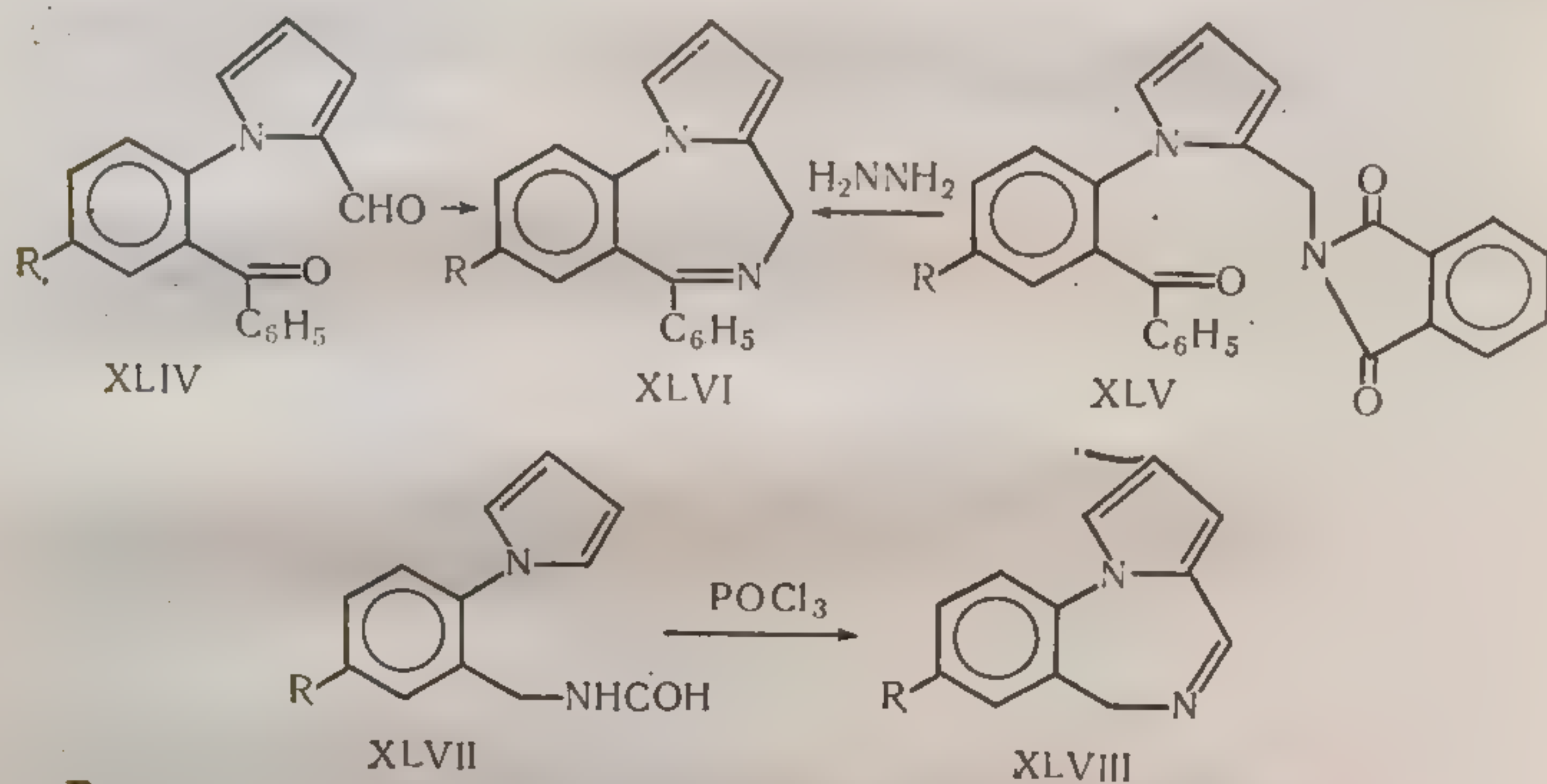


2-метиламино-3Н-1,4-бенздиазепинов XXXI с фосгеном [17] и нагревании в бутаноле 2-пропаргиламино-3Н-1,4-бенздиазепинов XXXIII [18]. Конденсация N-окисей 2-амино-3Н-1,4-бенздиазепинов XXXV с diketеном дает пиримидобенздиазепины XXXVII [19]. Действием полифосфорной кислоты на 2-ацетиламинометил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины получают дигидроимидазобенздиазепины XL, которые двуокисью марганца окисляются до имидазобенздиазепинов XLI [20].

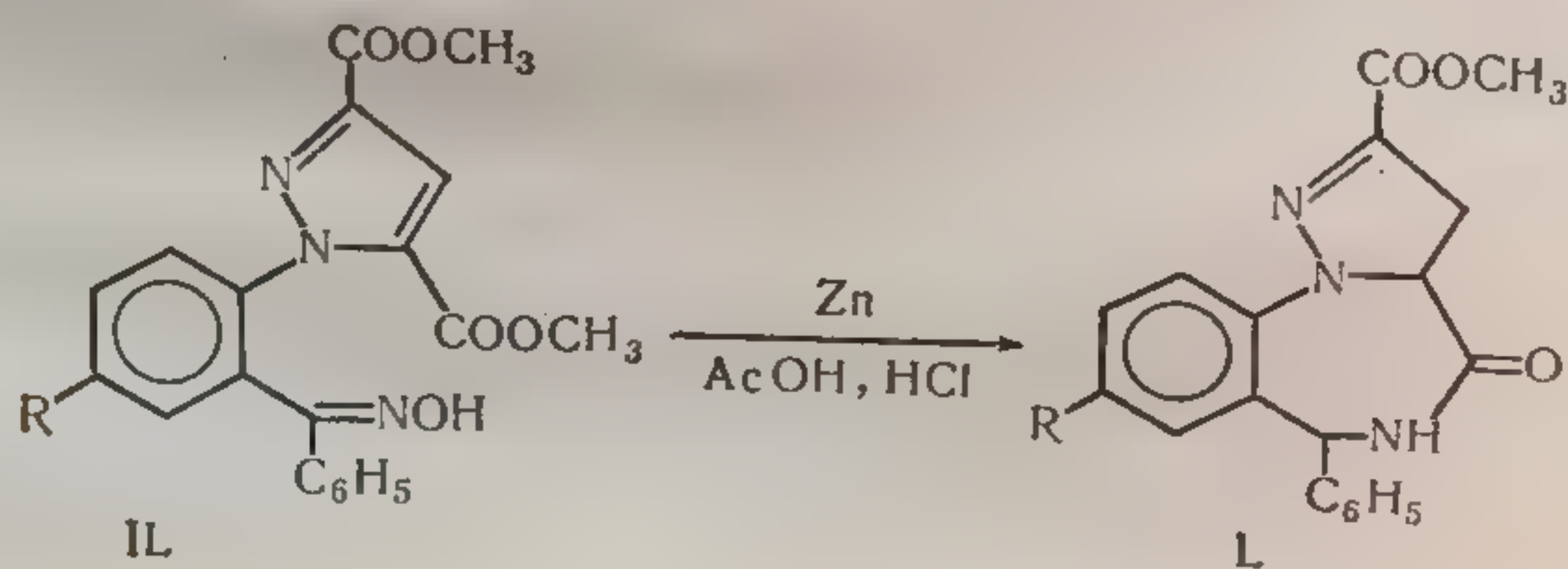
Соединения этого же ряда можно получить конденсацией 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов XLII с триэтилортоацетатом [21]:



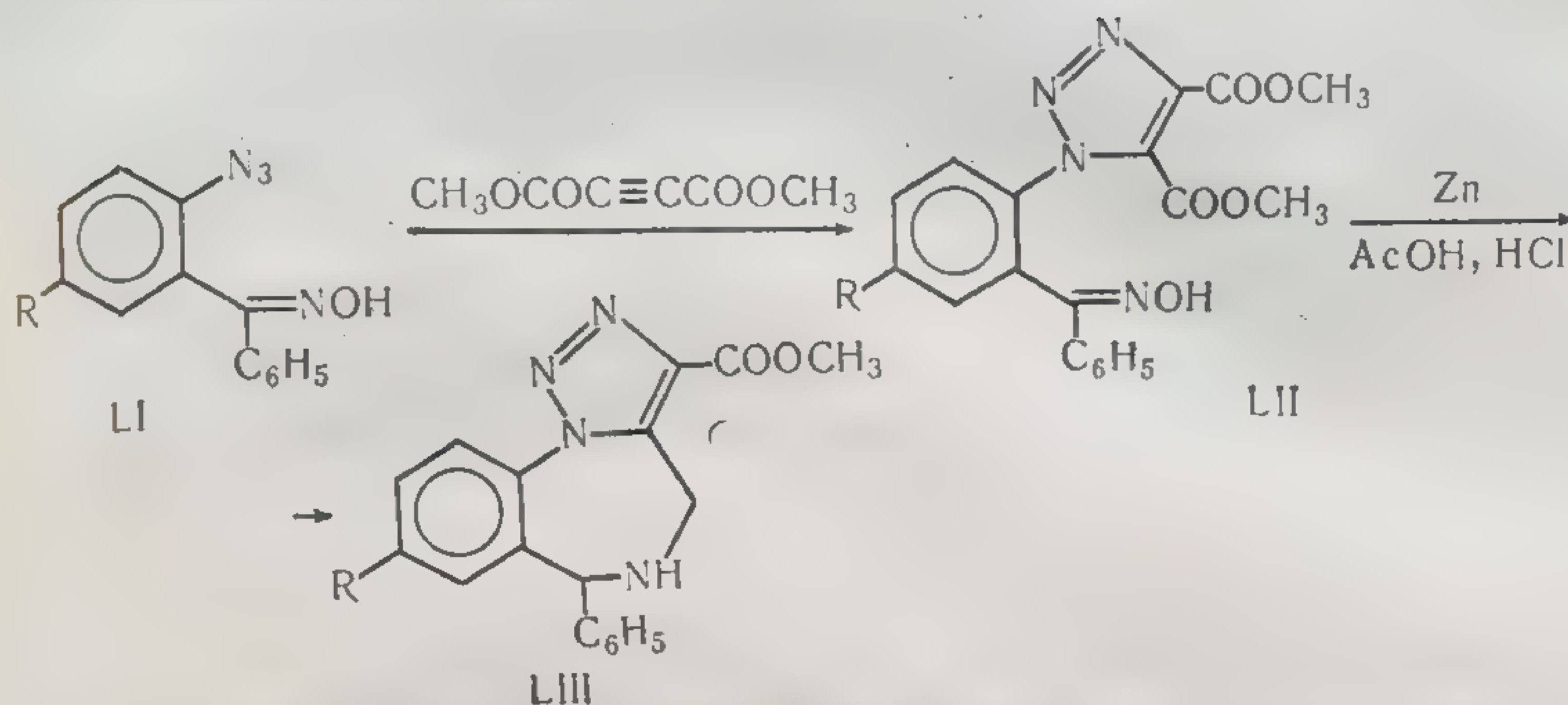
Пирролобенздиазепины XLVI синтезированы из производных бензофенонов XLIV и XLV [22, 23]. При циклизации N-[o-(формиламинметил) фенил]пирролов в присутствии хлорокиси фосфора образуются пирролобенздиазепины XLVIII [24]:



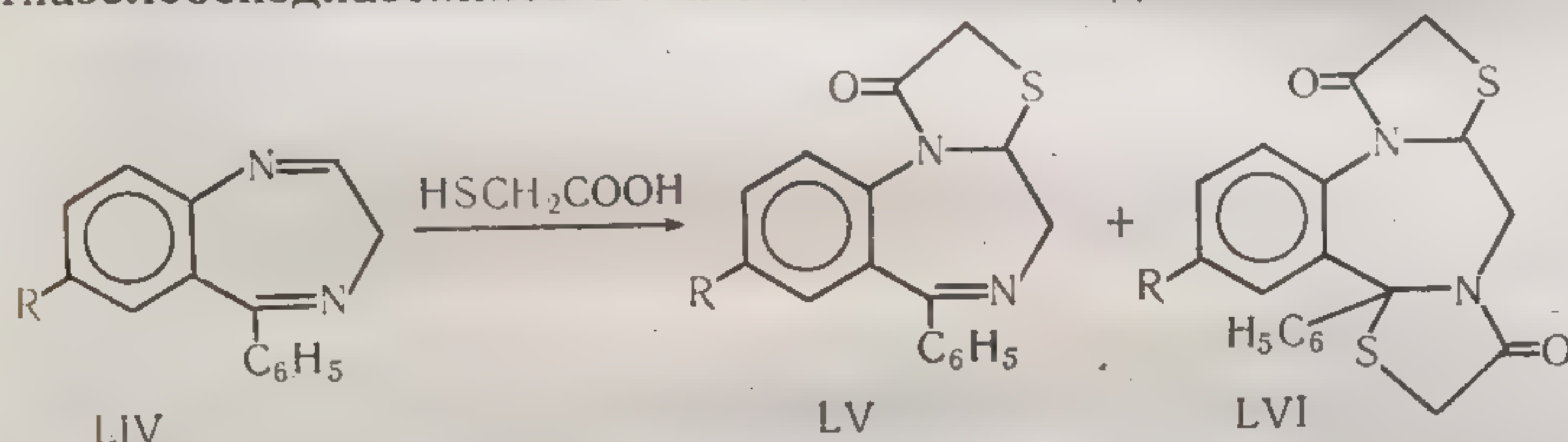
Восстановлением бензофеноноксидов IL получают пироло-1,5-а[1,4]бенздиазепины L [25]:



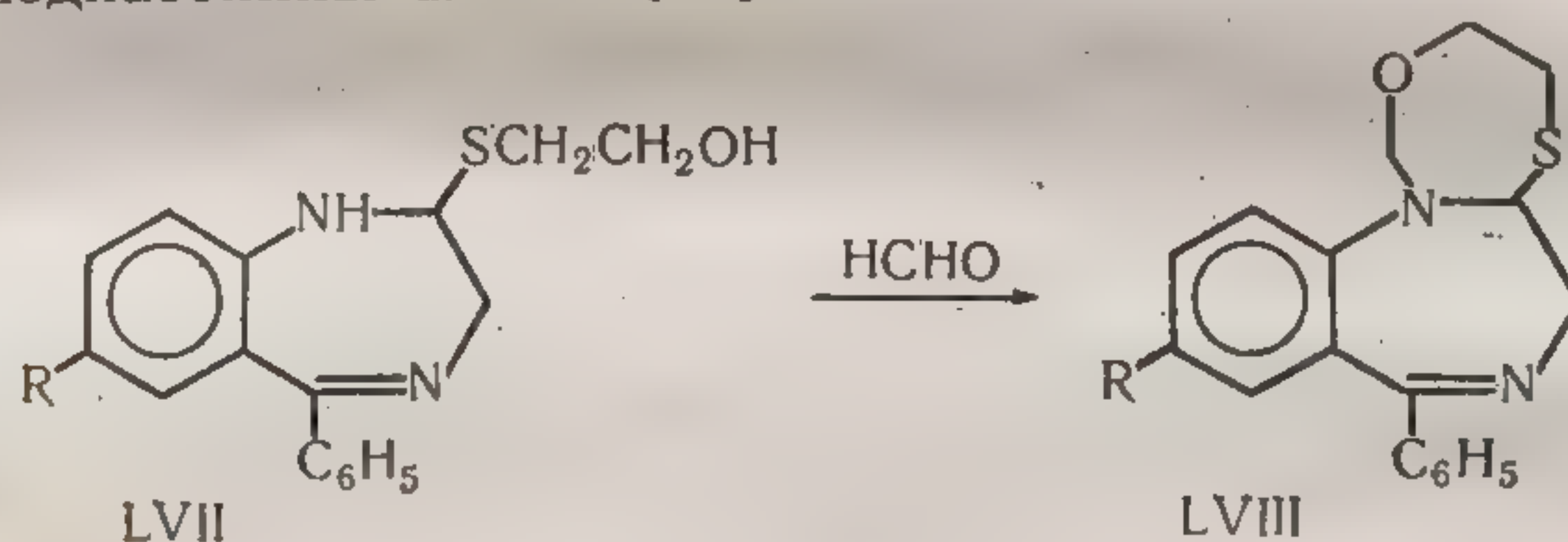
Триазолобенздиазепины типа LIII синтезированы [26] из 2-азидобензофеноноксимов LI по схеме



Циклоприсоединение по азометиновым связям 3H-1,4-бенздиазепинов меркаптоуксусной кислоты протекает с образованием смеси тиазолобенздиазепинов LV и бистиазолобенздиазепинов LVI [27]:

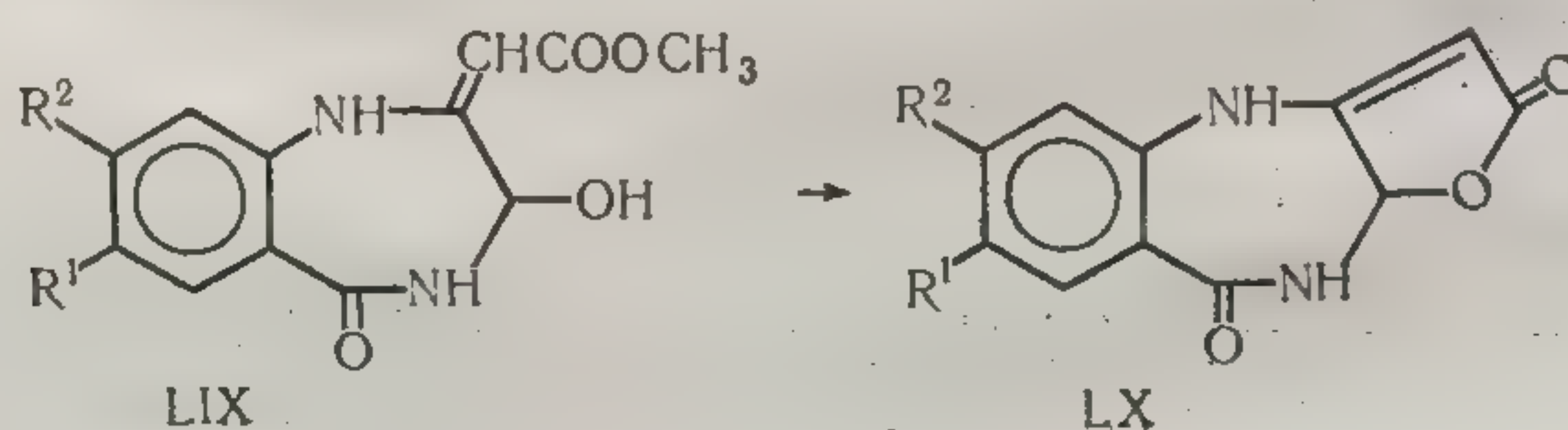


Взаимодействием 2-(β-окси)этилмеркапто-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов LVII с формальдегидом синтезированы оксатиазепинобенздиазепины LVIII [27]:

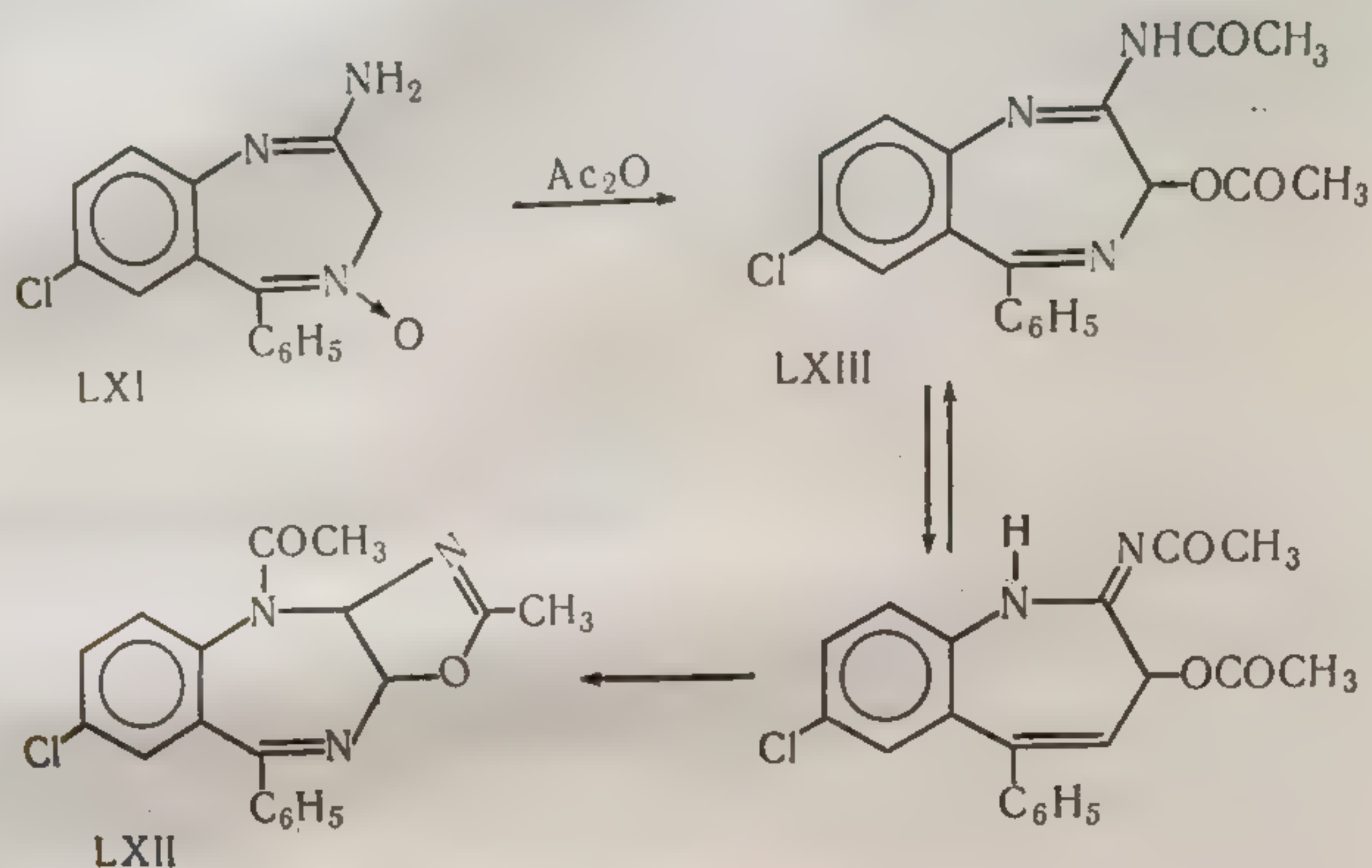


1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ С АННЕЛИРОВАННЫМИ В ПОЛОЖЕНИИ 2,3 ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

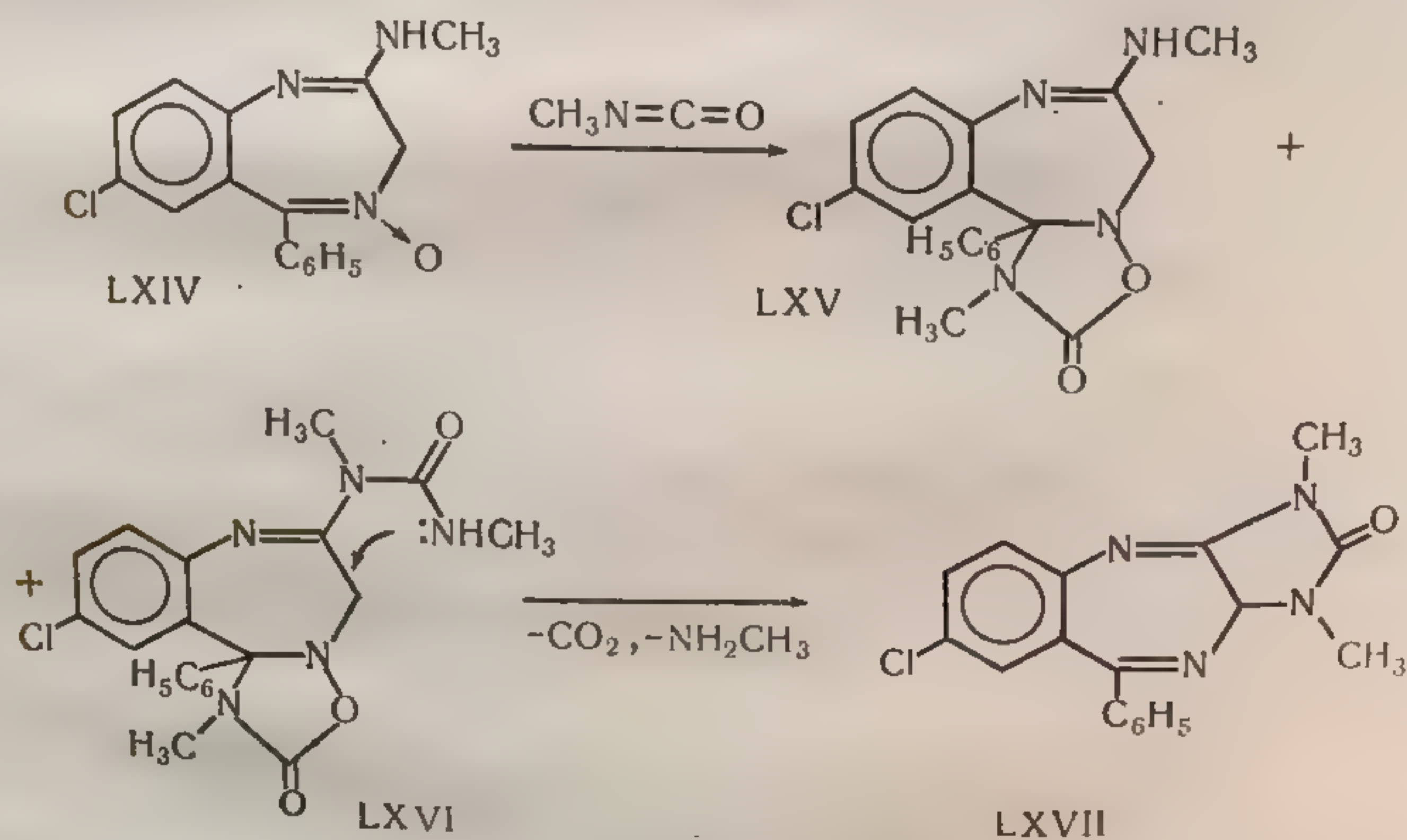
Лактонизацией бенздиазепин-5-онов LIX получены фуранобенздиазепины LX [28]:



Изучая взаимодействие 7-хлор-2-амино-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин-4-оксида с уксусным ангидридом при нагревании, Белл и сотрудники [29] в качестве одного из продуктов данной реакции выделили оксазоло[4,5-*b*][1,4]бенздиазепин LXII. Они полагают, что это вещество образуется из таутомерной формы другого продукта реакции — соединения LVIII:

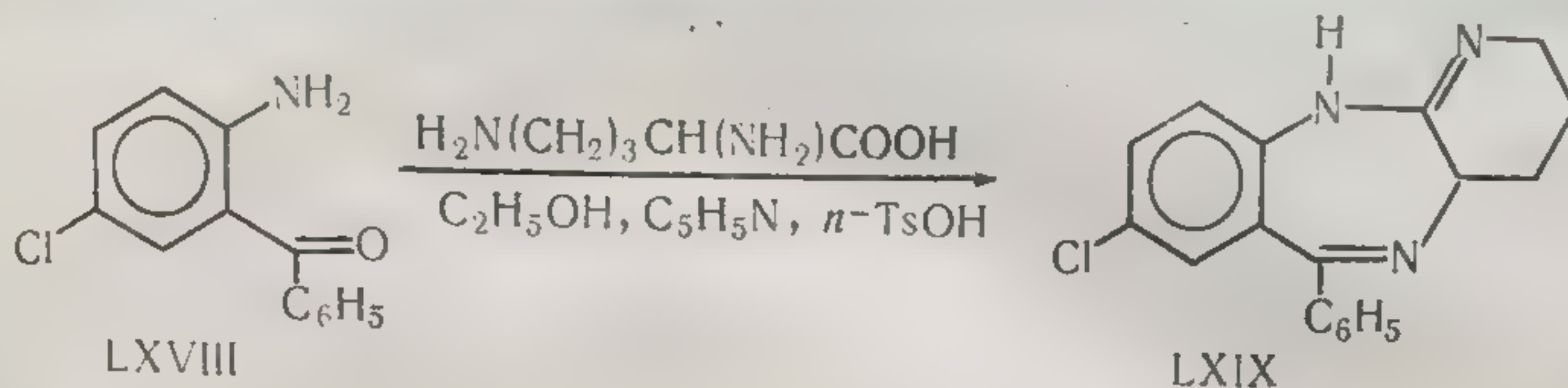


При действии метилизоцианата на хлордиазепоксид образуются оксадиазолидино[2,3-*d*][1,4]бенздиазепины LXV и LXVI. Нестабильное производное LXVI превращается в соединение LXVII с выделением углекислого газа и метиламина [30, 31]:

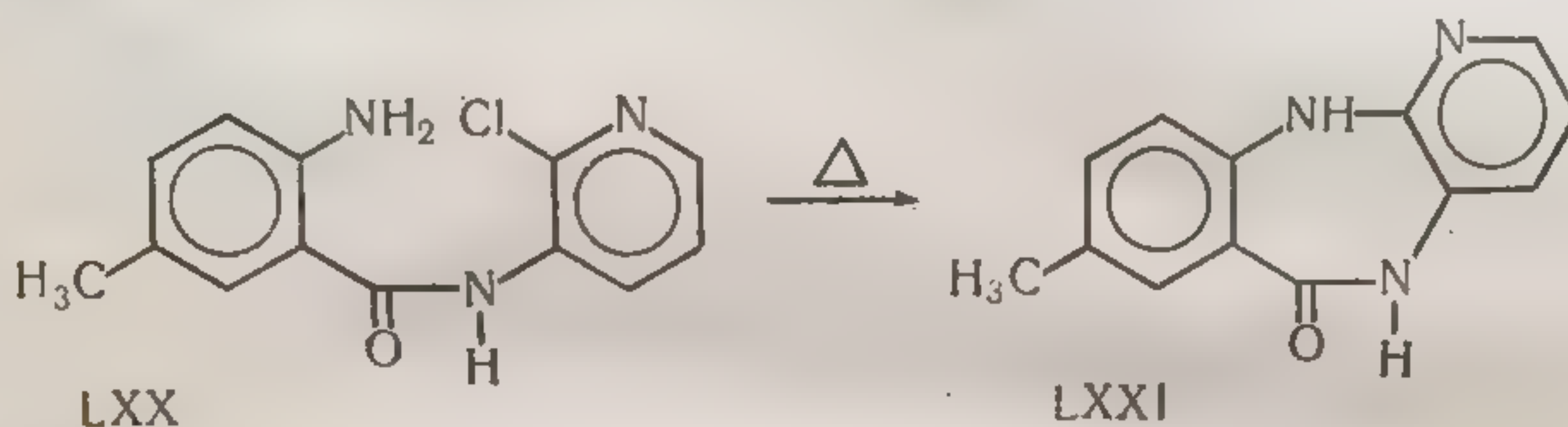


Тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]бенздиазепин LXIX получен конденсацией орнитина с аминокетоном LXVIII в среде пириди-

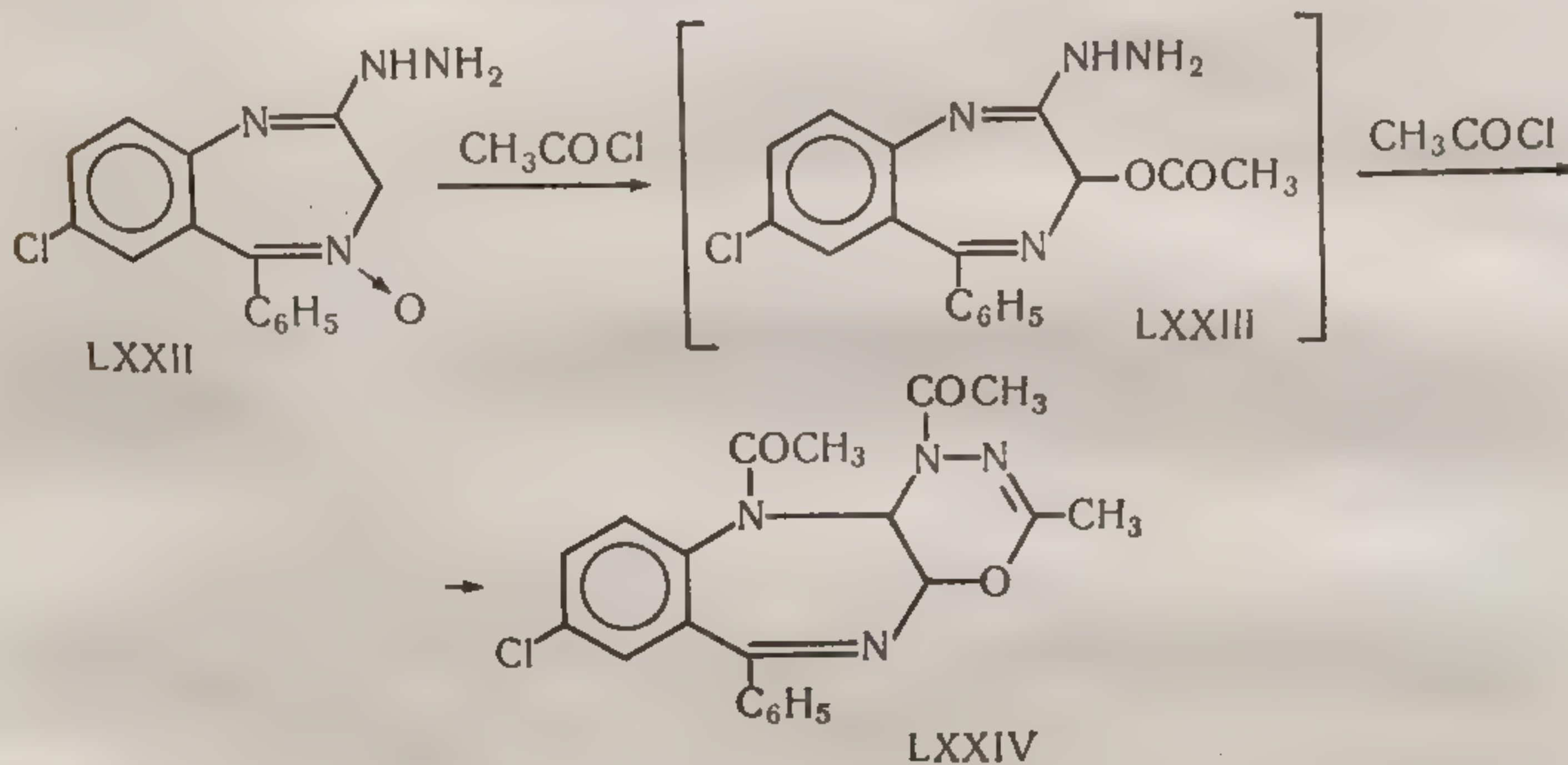
на и этанола в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [32]:



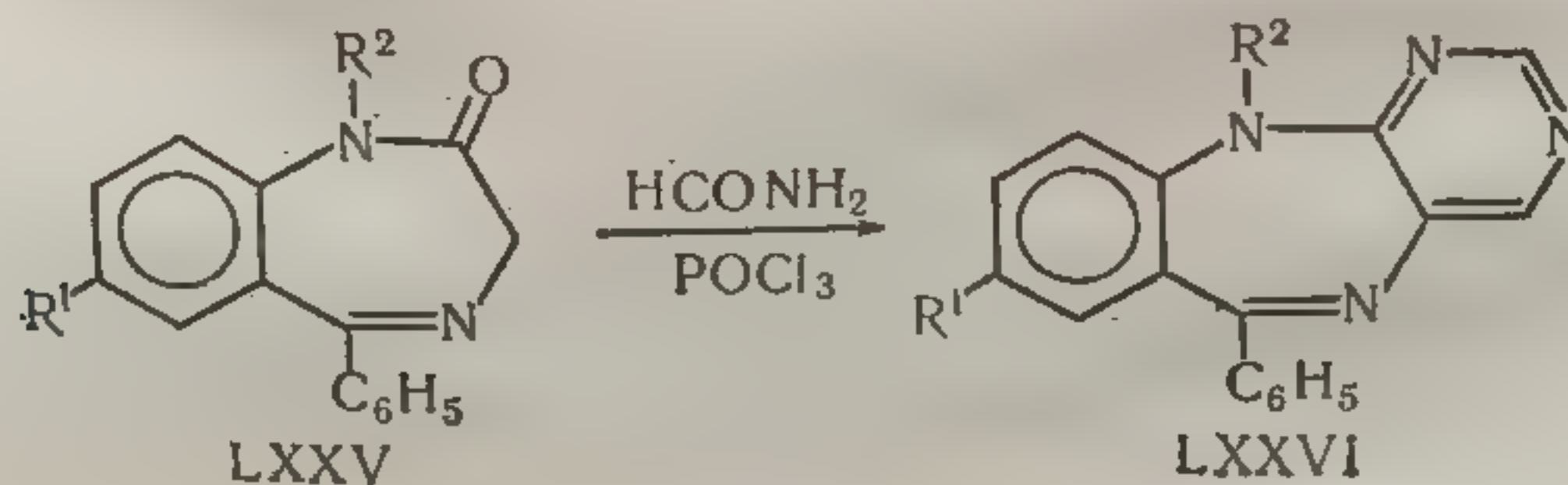
Антраниламид LXX циклизуется при нагревании в пиридо-бенздиазепинон LXXI [33]:



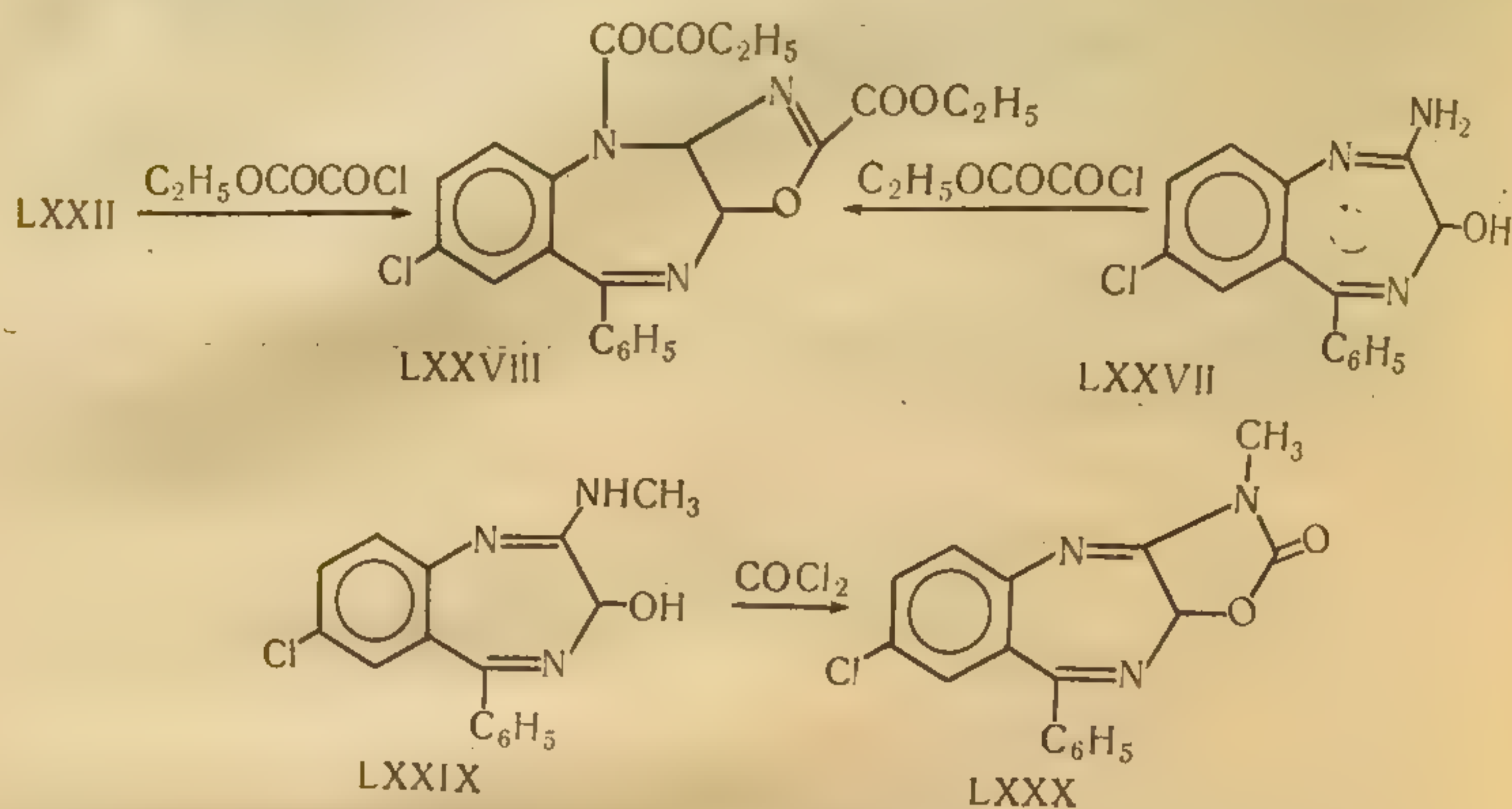
N-Окись LXXII при действии ацетилхлорида подвергается перегруппировке Полоновского. Образовавшееся при этом 3-ацетил-оксипроизводное циклизуется в оксадиазинобенздиазепин LXXIV [34]:



Пиримидо [4,5-*b*] [1,4]бенздиазепины LXXVI получены при взаимодействии бенздиазепинов LXXV и формамида в присутствии хлорокиси фосфора [35]:

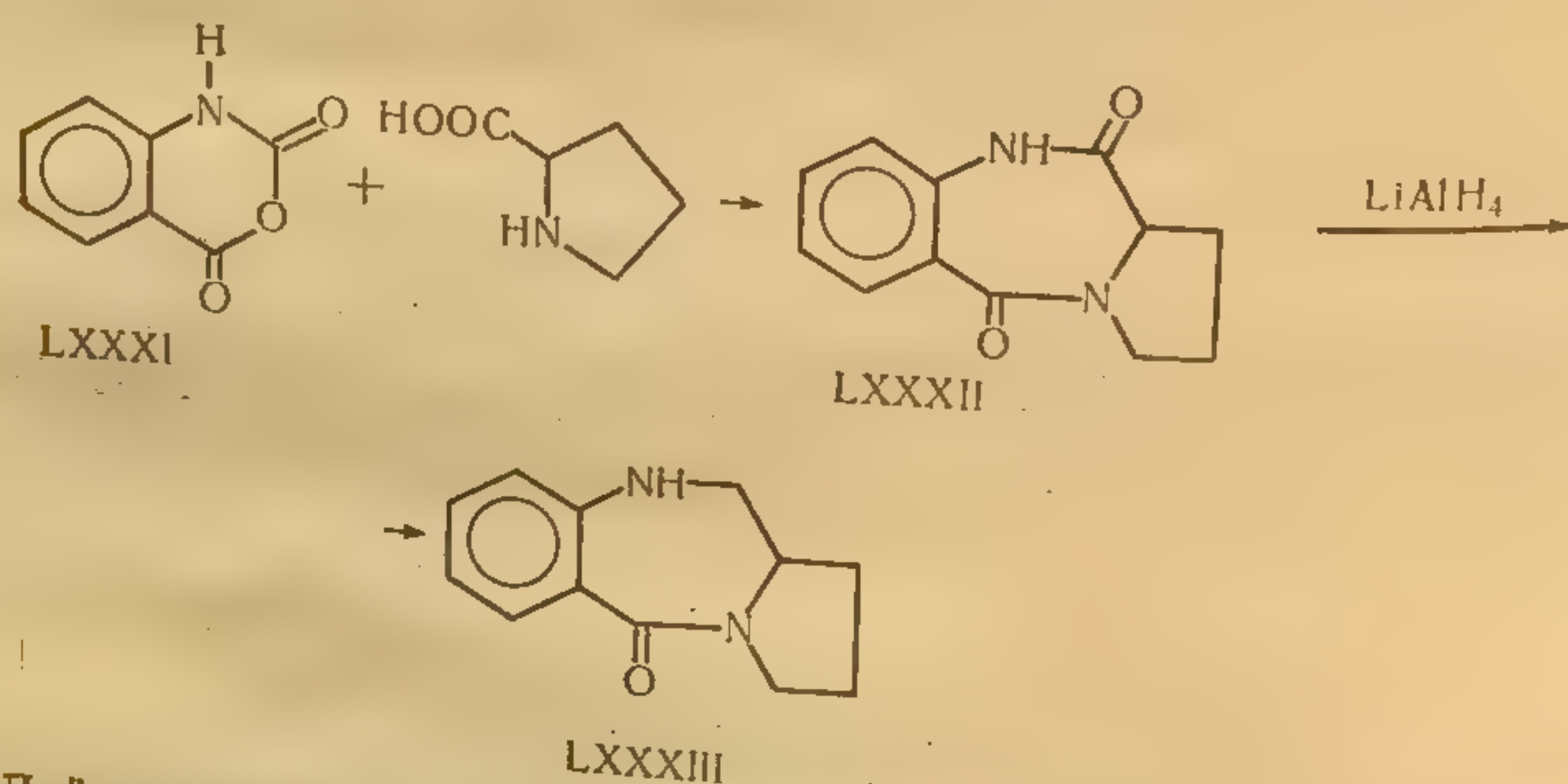


Оксазобенздиазепины LXXVIII и LXXX синтезированы из этилового эфира оксалилхлорида либо фосгена и производных 3Н-1,4-бенздиазепина [17]:



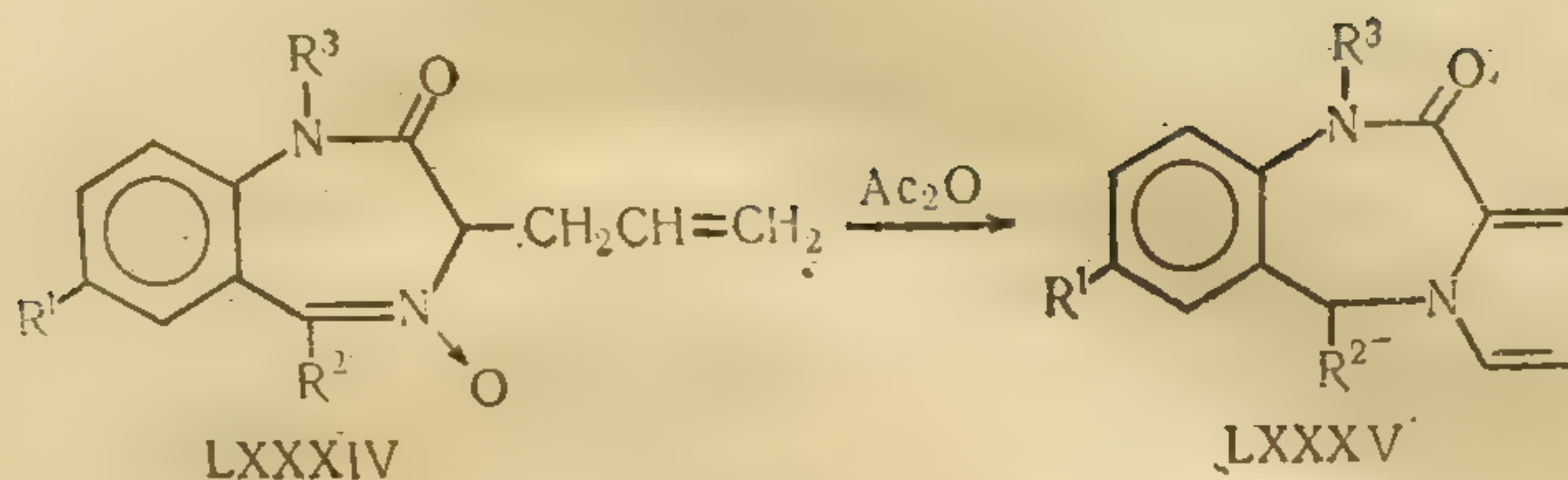
1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ С АННЕЛИРОВАННЫМИ В ПОЛОЖЕНИИ 3,4 ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Развитие методов синтеза производных пирроло[1,2-с][1,4]-бенздиазепина связано с изучением антрамицина. Конденсацией изотетрагидрида LXXXI с пролином Леймгрюбер с сотрудниками [36, 37] получил октагидропирроло[1,2-с][1,4]-бенздиазепин-2,5-дион LXXXII, который удалось селективно восстановить алюмогидридом лития до октагидропирроло[1,2-с][1,4]бенздиазепин-5-она LXXXIII:

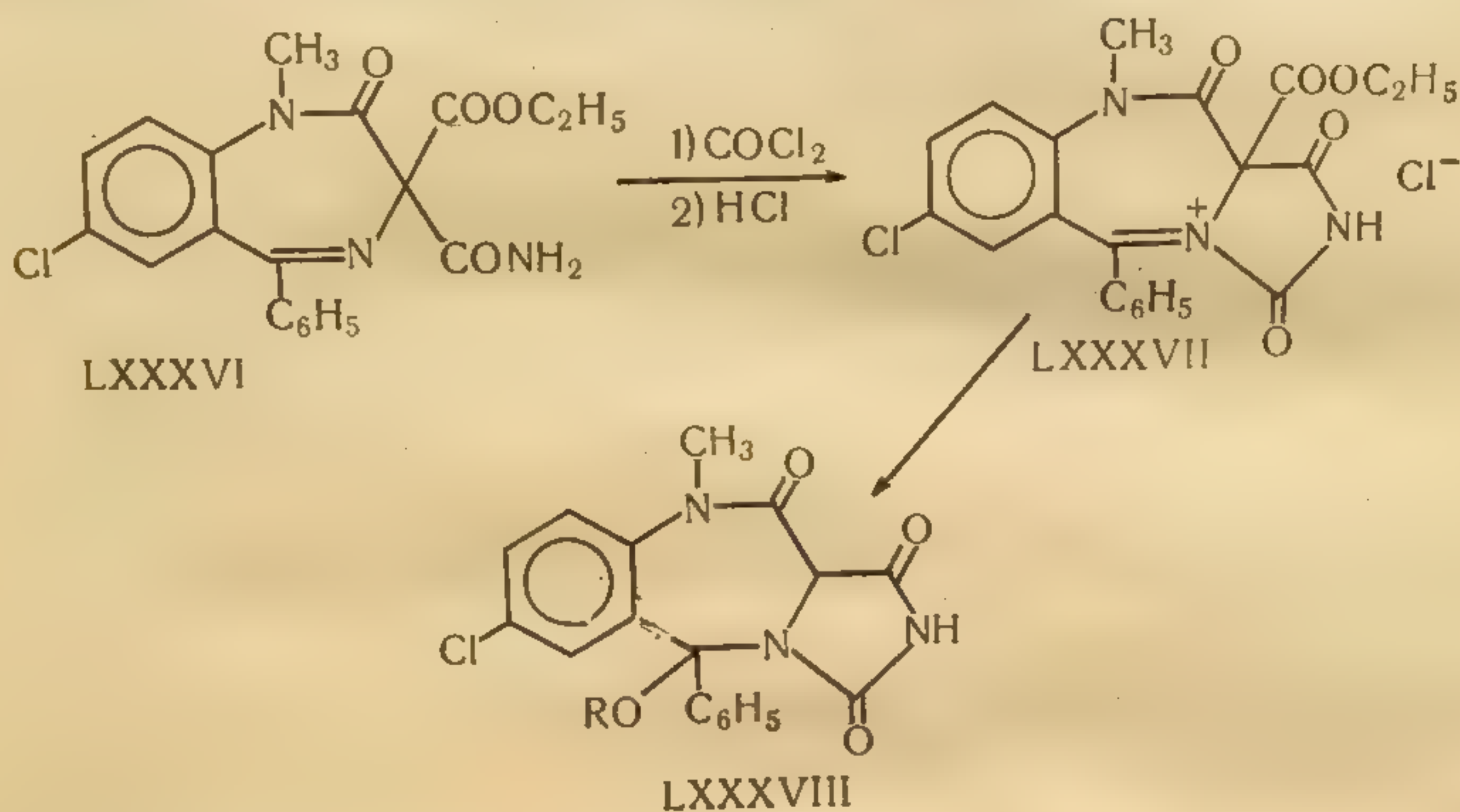


Действие уксусного ангидрида на 4-окси 3-винил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов LXXXIV приводит к пирролобензди-

зепинам LXXXV [38]:

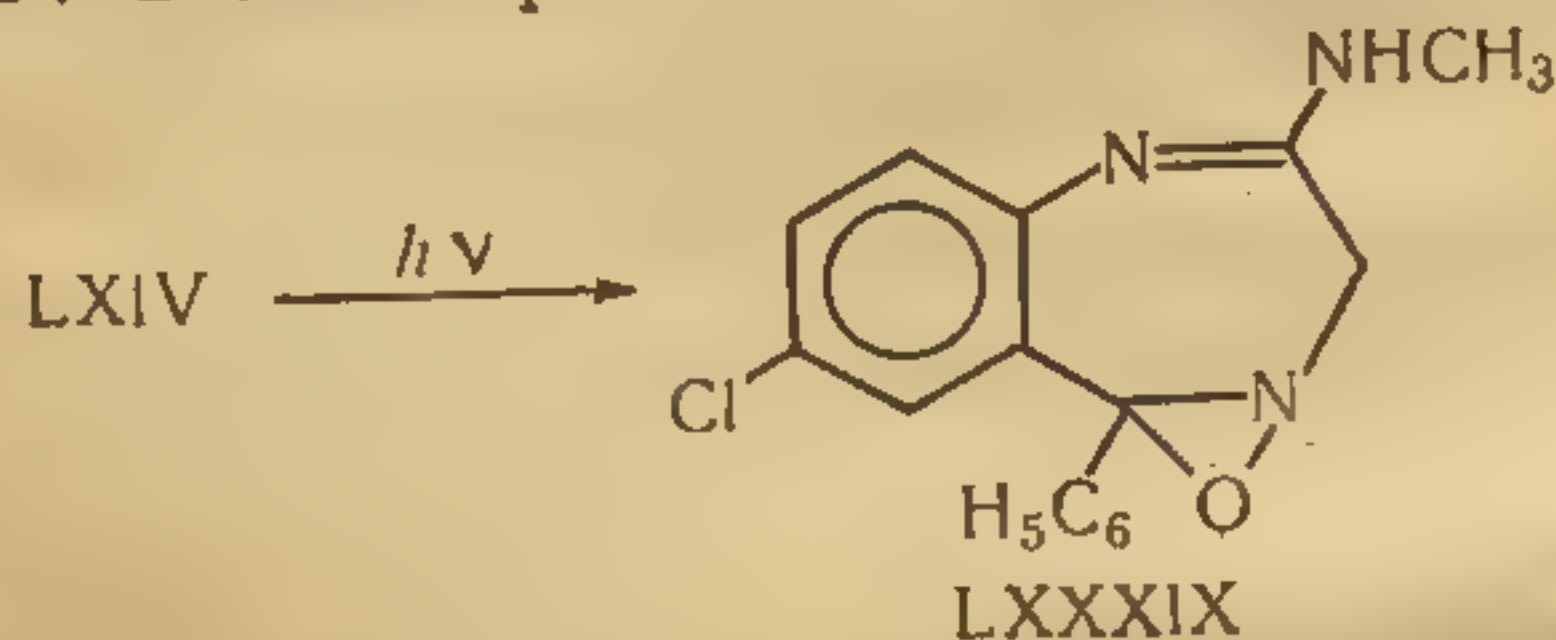


Имидазолидино[3,4-с][1,4]бенздиазепины типа LXXXVII и LXXXVIII синтезированы [39] по схеме



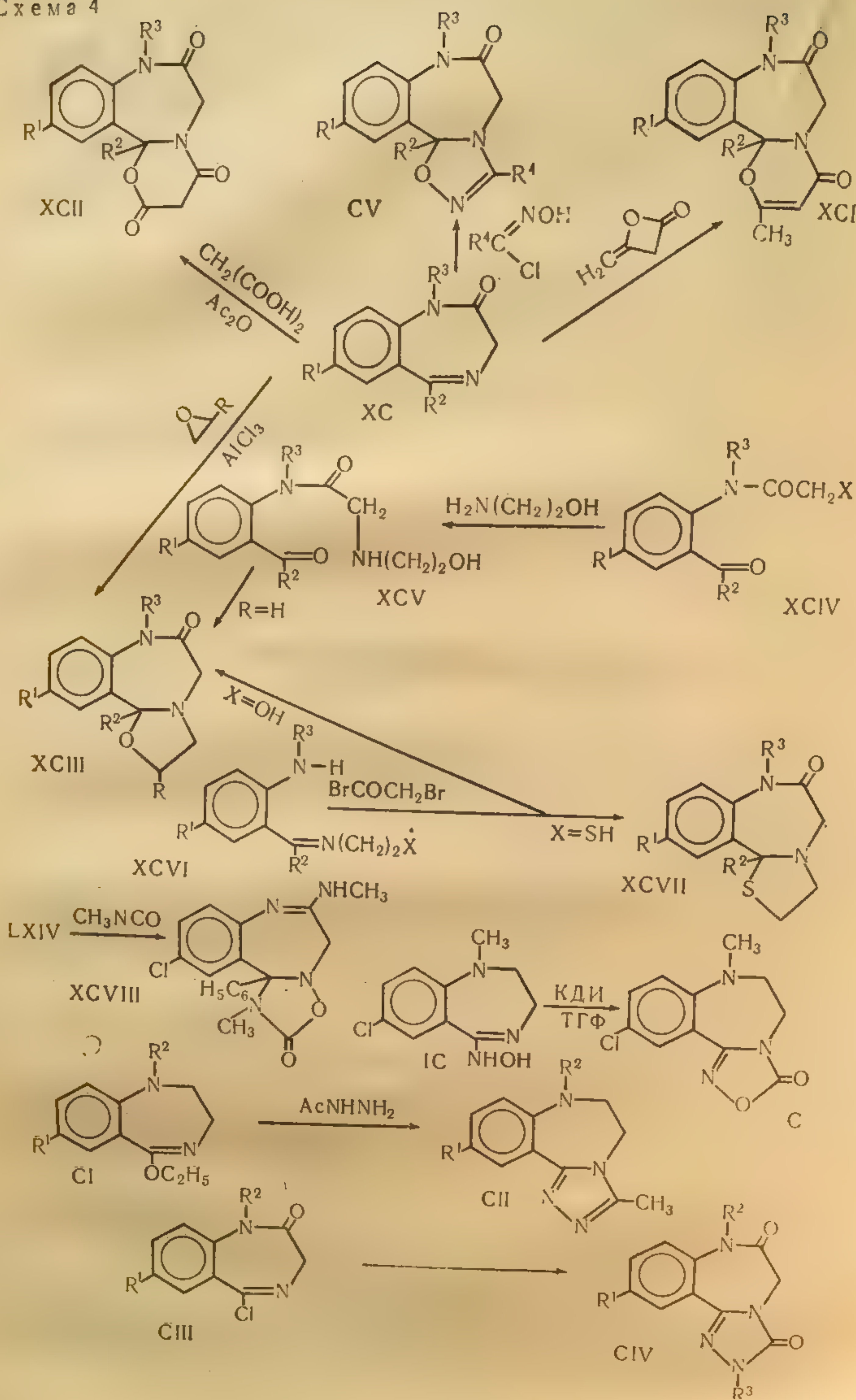
1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ С АННЕЛИРОВАННЫМИ В ПОЛОЖЕНИИ 4,5 ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Простейший представитель таких систем описан в 1962 г. Штернбахом [40]. При выдерживании на солнечном свете раствора хлордиазепоксида в разбавленном пропаноле-2 имеет место изомеризация N-окиси LXIV в оксазиридиновое производное LXXXIX:



Среди разнообразных методов синтеза систем рассматриваемого типа можно выделить способы, основанные на реакциях присоединения по азометиновой связи (схема 4). Присоединение дикетена или ацетилхлорида к бенздиазепинонам XC дает оксазино[3,2-d]-[1,4]бенздиазепины XCI [41]. Производные этого же класса XCII получают при взаимодействии бенздиазепинов с малоновой кислотой в уксусном ангидриде [42]. α -Окиси в присутствии кислот

Схема 4



Вывод: при взаимодействии
 XC с образующимся
 (44) (45) действием
 = OH) (45).
 Бромэтилтирера
 дин(3,2-дифт. 4-бенз
 диазепоксиды LXIV
 динобенздиазепинам
 С получают при
 IC в присутствии ка
 триазолобенздиазепи
 диазепинов CI с ацил
 зепинонов CIII с 3
 CIV [47].

Присоединение
 типа RC (NOH)CI
 в присутствии кист
 ровке в оксимы окса

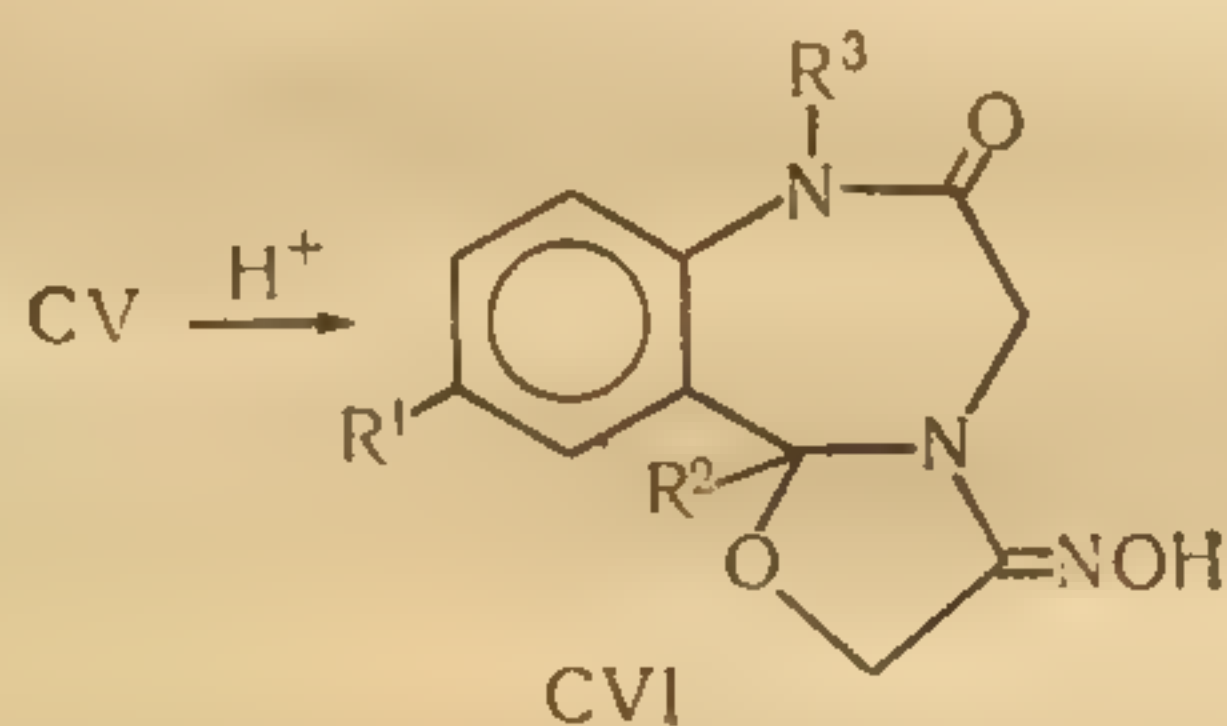
Симметричные
 расширения коле
 взаимодействия со

С помощью
 ацилтиаминофен
 лизадин 1-эток
 доли CIX при
 ты были синте

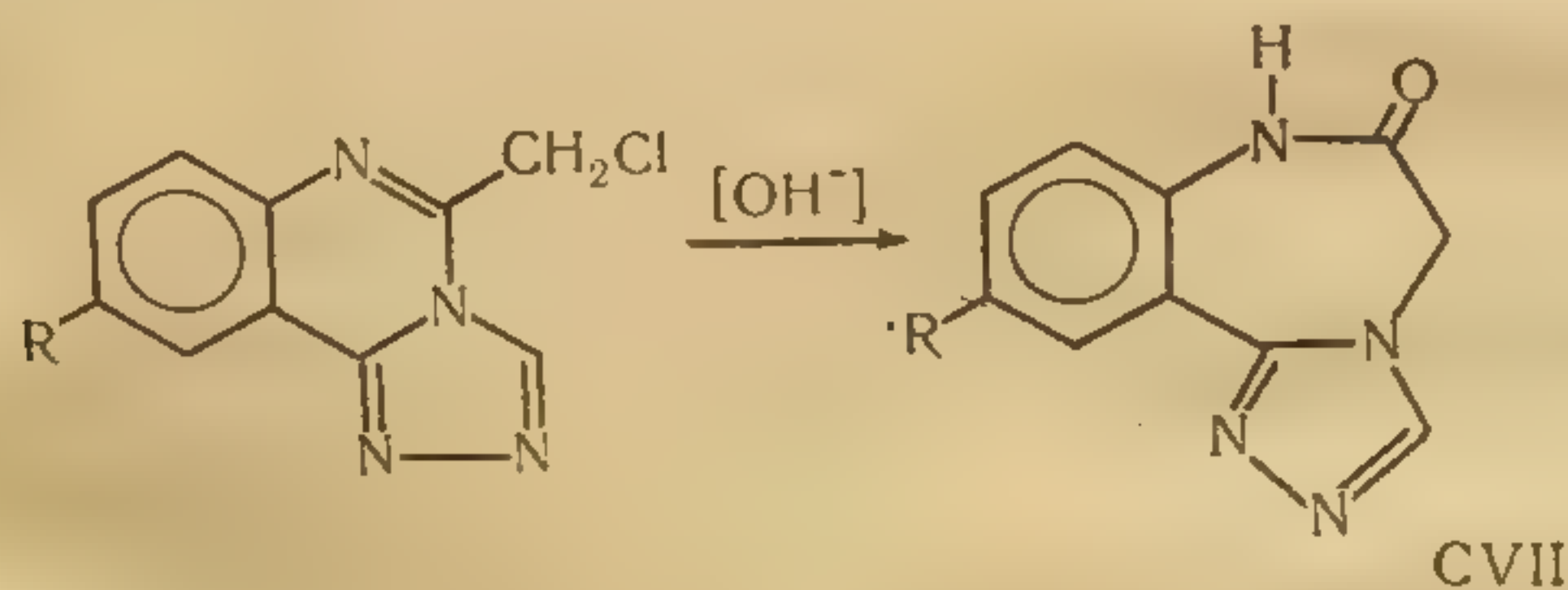
Льюиса присоединяются по азометиновой связи бенздиазепинов ХС с образованием оксазолидино[3,2-d][1,4]бенздиазепинов ХСIII [43]. Последние можно получить и циклизацией кетонов ХСV [44] либо действием бромацетилбромида на кетимины ХСVЛ (X = OH) [45].

Бромацетилирование кетиминов ХСVI (X = SH) дает тиазолидино[3,2-d][1,4]бенздиазепины ХСVII [45]. Взаимодействие хлордиазепоксида LXIV с метилизоцианатом приводит к оксадиазолидинобенздиазепинам ХСVIII [30, 31]. Производные этого же класса С получают при циклизации 5-гидроксиламинобенздиазепинов IC в присутствии карбонилдиимидазола (КДИ) [13]. Симметричные триазолобенздиазепины CII синтезируют реакцией 5-алкоксибенздиазепинов CI с ацилгидразинами [46]. Конденсация 5-хлорбенздиазепинов CIII с этилкарбазатом дает триазолинобенздиазепины CIV [47].

Присоединение по азометиновой связи веществ ХС оксимов типа RC(NOHC)I ведет к оксазолинобенздиазепинам CV, которые в присутствии кислотных катализаторов подвергаются перегруппировке в оксимы оксазолидинобенздиазепинов CVI [48]:

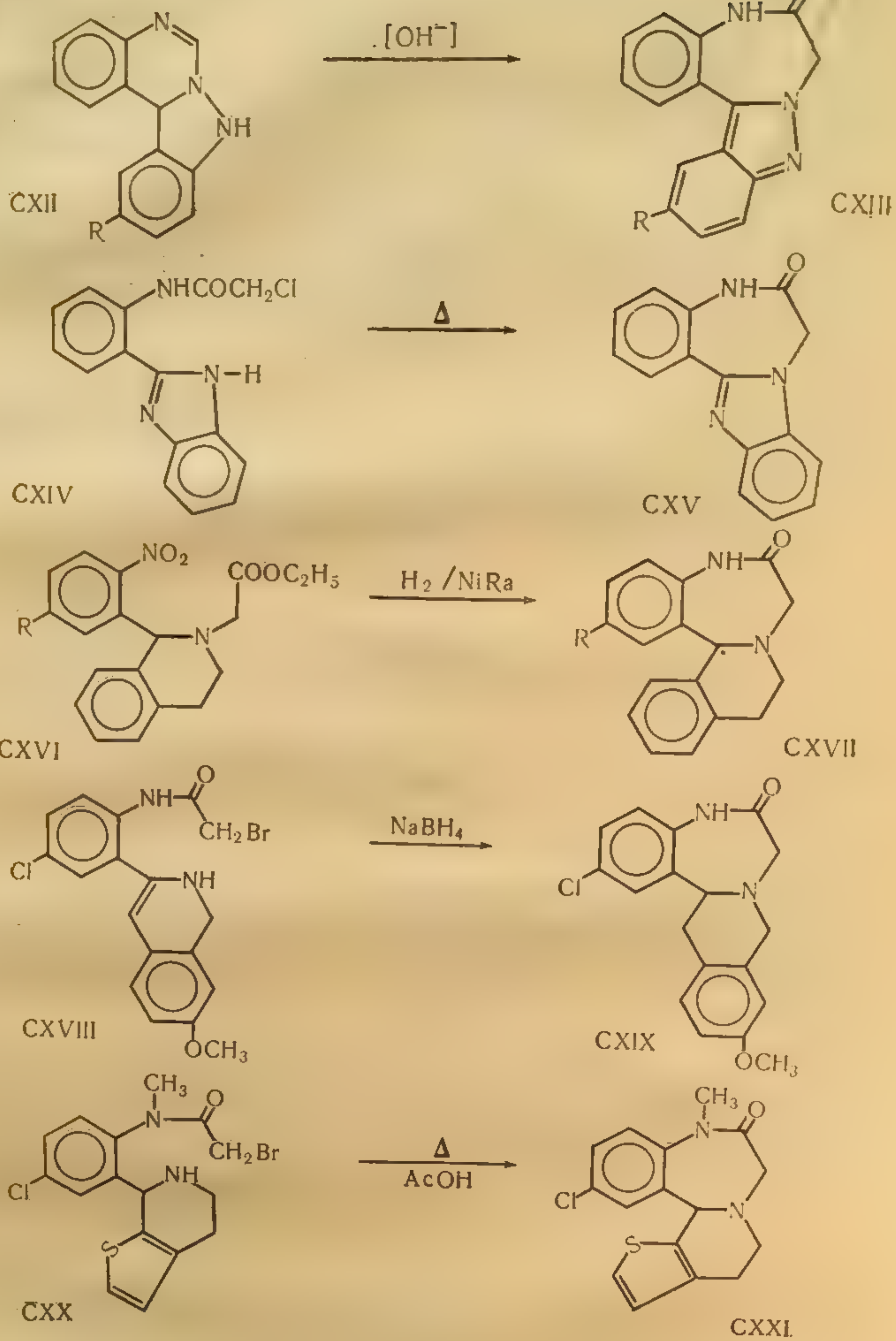


Симметричные триазолобенздиазепины CVII получают при расширении кольца хлорметилхиназолинов, происходящем при их взаимодействии со щелочью [49]:

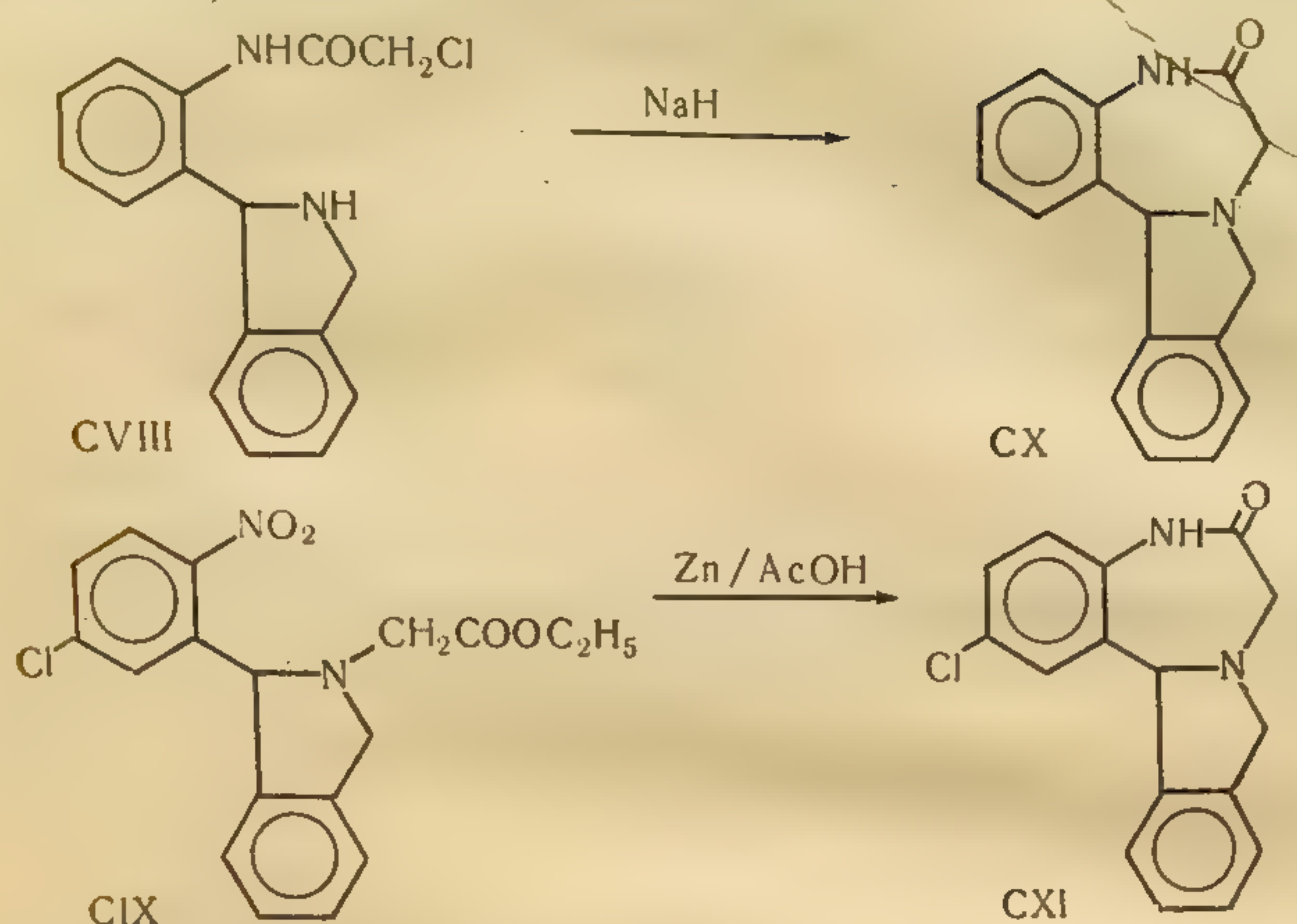


С помощью циклизации в присутствии гидрида натрия 2-(2'-хлор-ацетиламино)фенилизоиндолина CVIII и восстановительной циклизации 1-(этоксикарбонилметил)-2-(2'-нитро-5'-нитрофенил)изоиндолин CIX при действии на него цинка в среде уксусной кислоты были синтезированы индолобенздиазепин CX [50] и изоиндо-

Схема 5



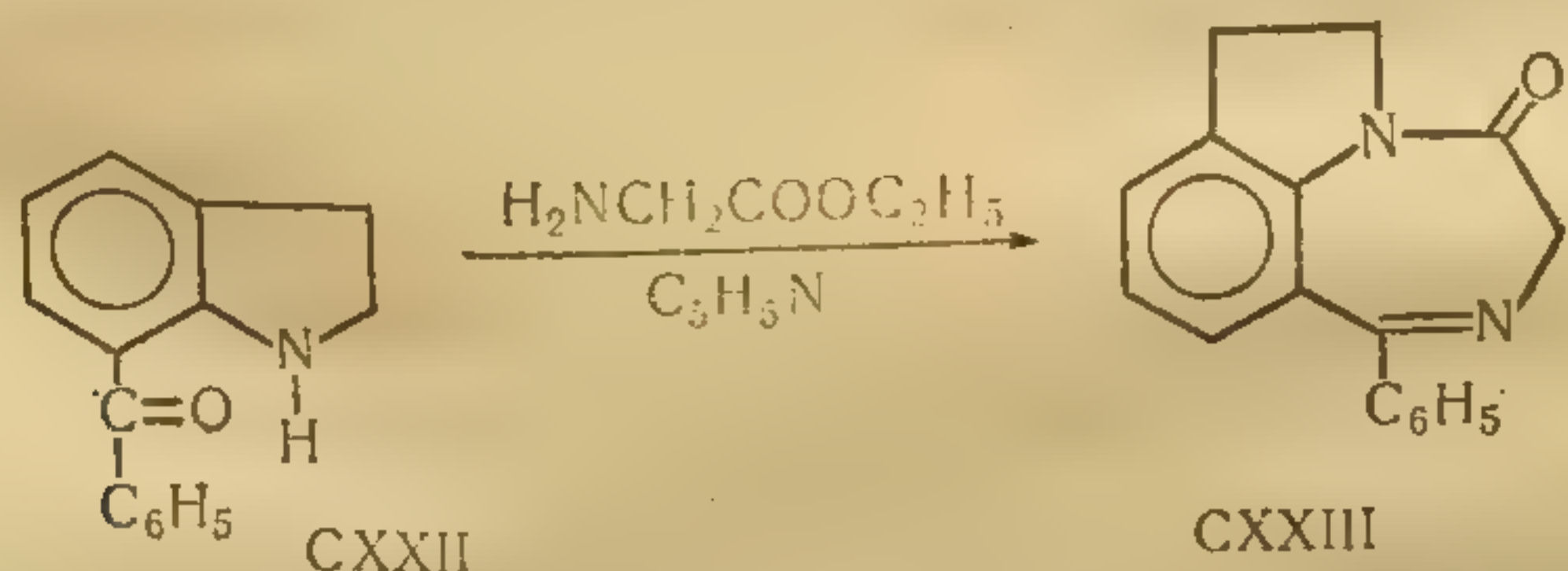
лобенздиазепины CXI [51]:



Описанные методы синтеза гетероциклов рассматриваемого в данном разделе типа пригодны также для получения индазолбенздиазепинов CXIII [52], бензимидазобенздиазепинов CXV [50], изохинобенздиазепинов CXVII и CXIX [53, 54] и тиенопиридинобенздиазепинов CXXI [55], как показано на схеме 5.

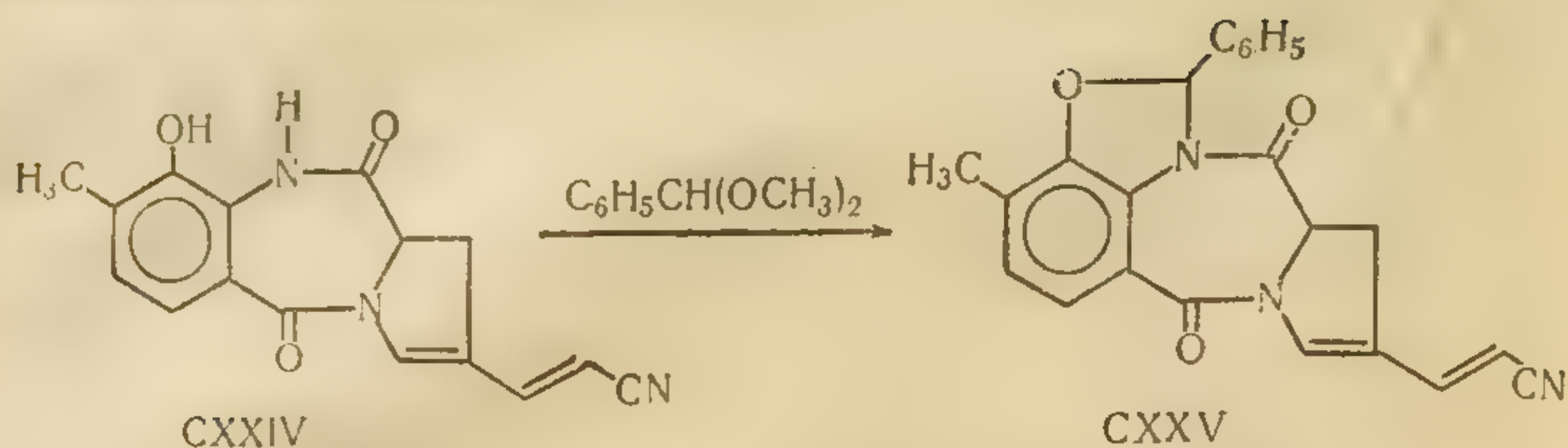
1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ С ПЕРИ-АННЕЛИРОВАННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Известны соединения такого рода с аннелированием гетероцикла в положениях 9,1 и 5,6. К первому типу рассматриваемых гетеросистем относится пирролобенздиазепин CXXIII, и полученный Хестером [56] по способу, обычно применяемому для синтеза 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов — конденсацией 7-бензоилиндолина с глицинэтиловым эфиром в пиридине:

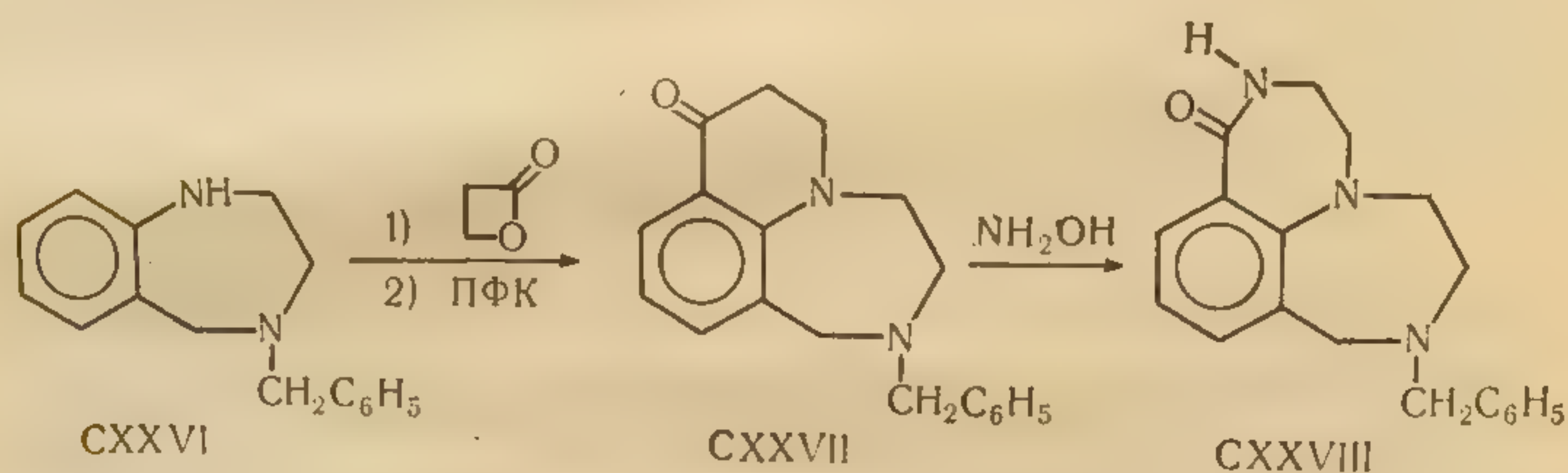


Производное оксазолобенздиазепина CXXV получено Лейм-грюбером и сотрудниками [36] в качестве промежуточного

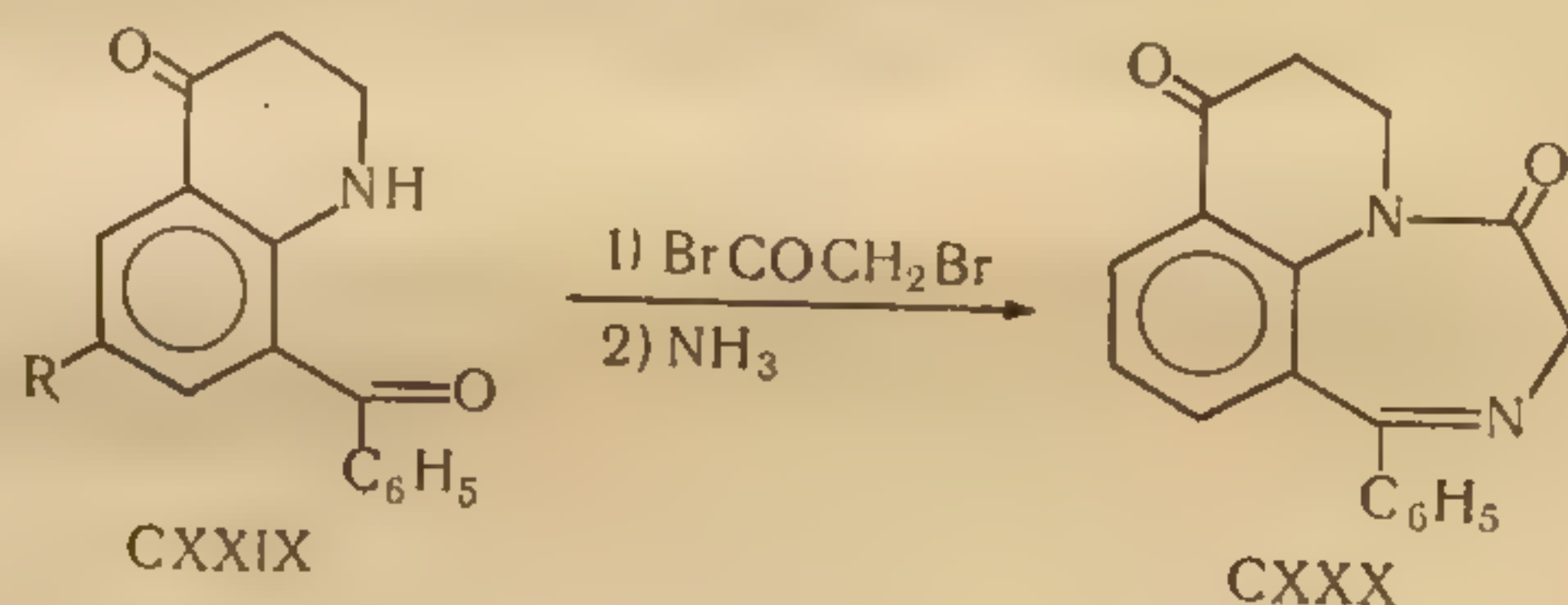
соединения при синтезе антрамицина:



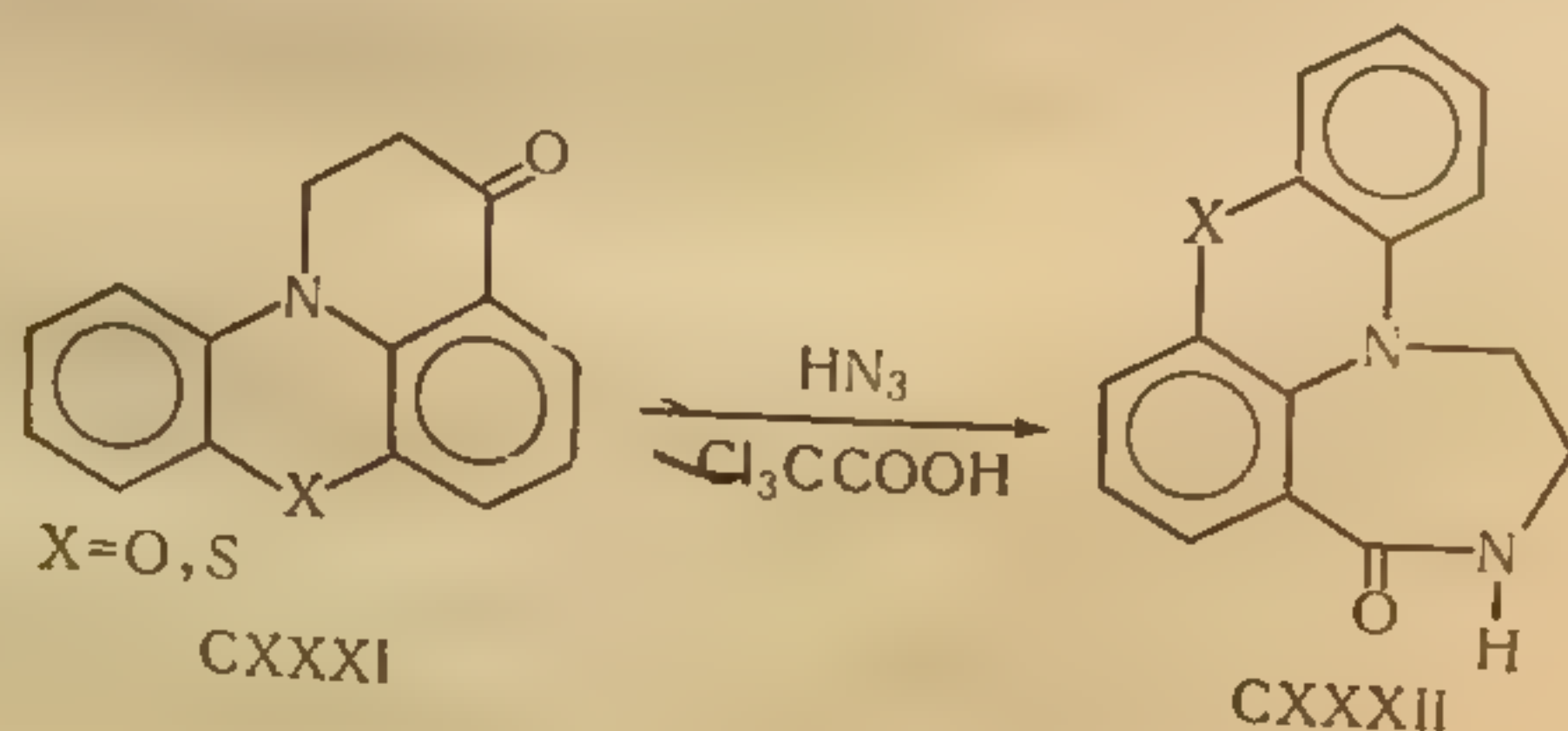
Действием β-пропиолактона и полифосфорной кислоты на тетрагидро-1,4-бенздиазепин CXXVI получен пиридобенздиазепин CXXVII, оксим которого в условиях бекмановской перегруппировки дал диазепинобенздиазепин CXXVIII [57]:



Производные пиридобенздиазепина типа CXXX можно получить из дикетонов CXXIX по обычной схеме [58]:



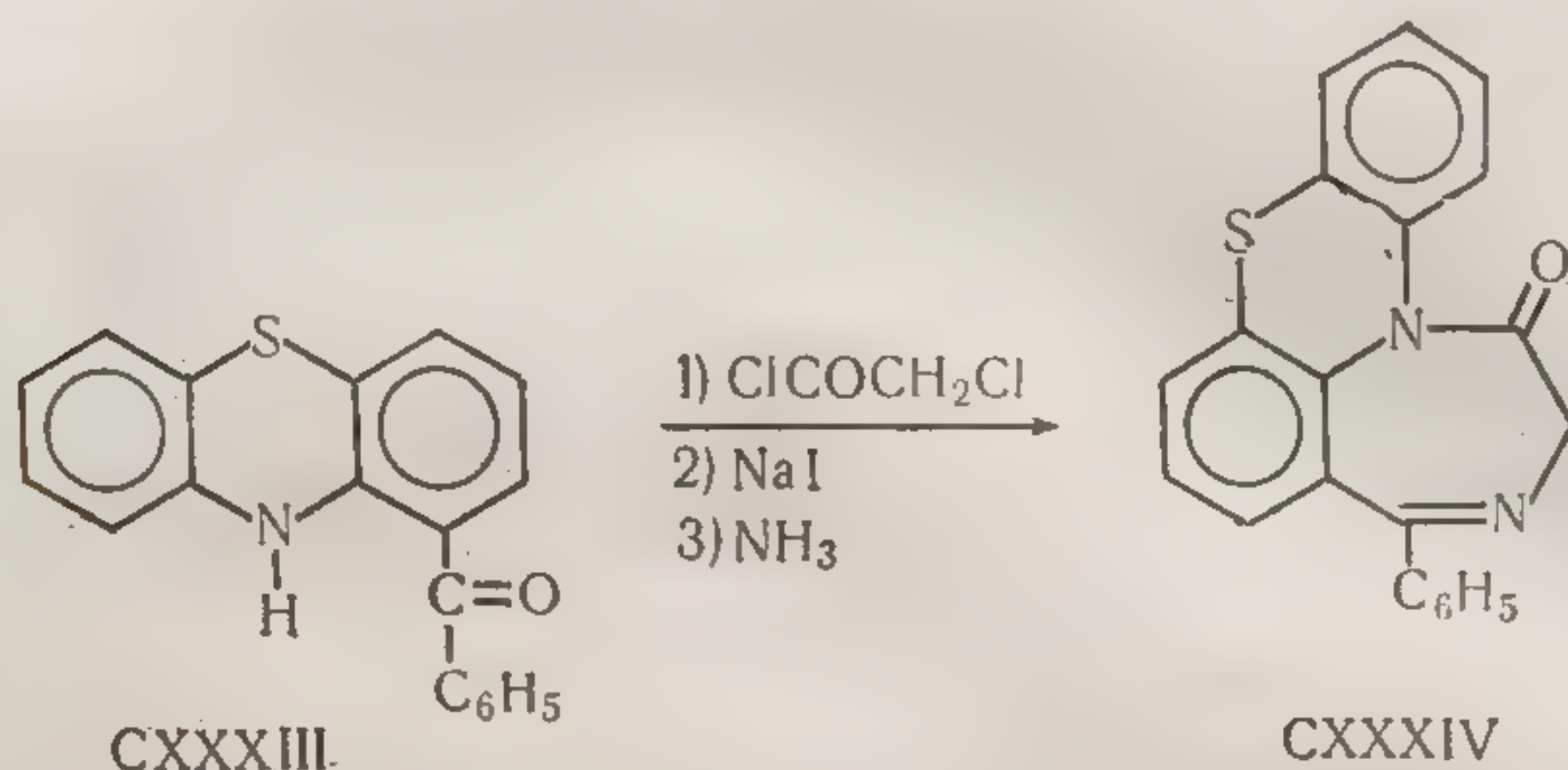
Феноксазино- и фенотиазинобенздиазепины CXXXII синтезируются по реакции Шмидта из соединений CXXXI [59, 60]:



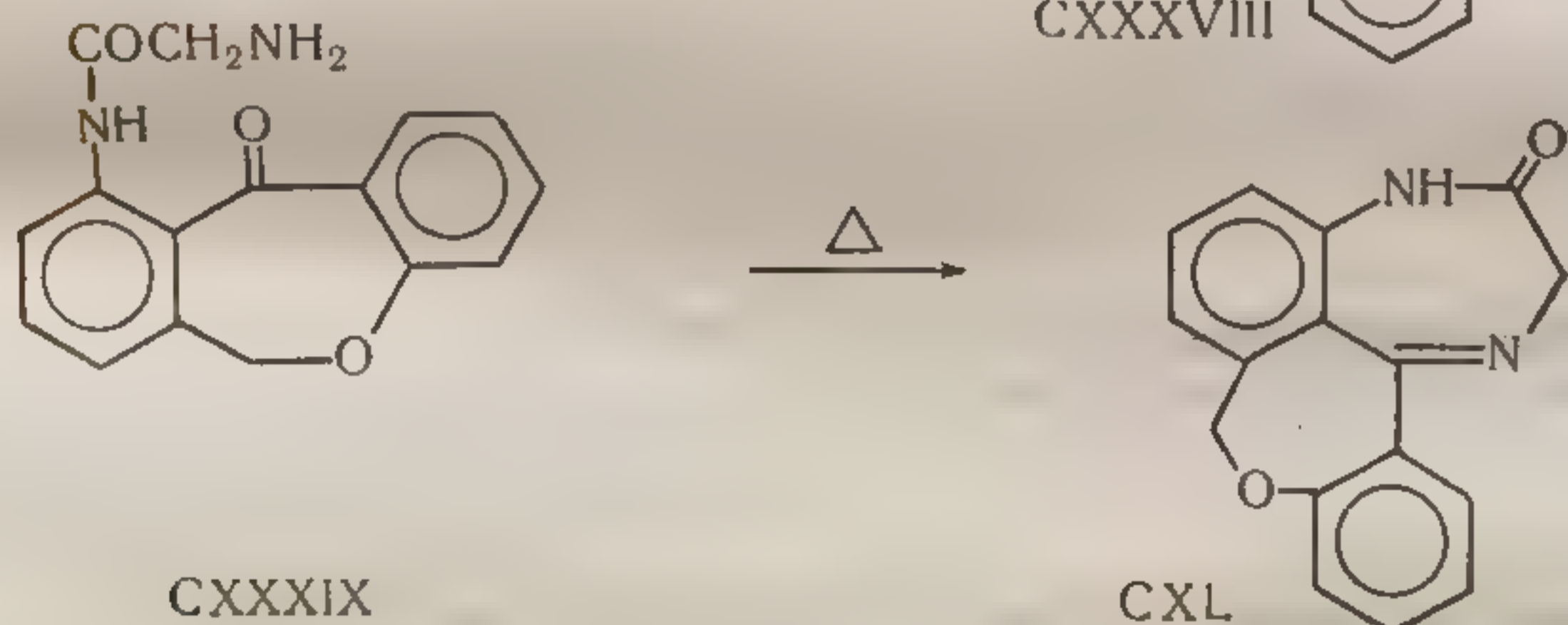
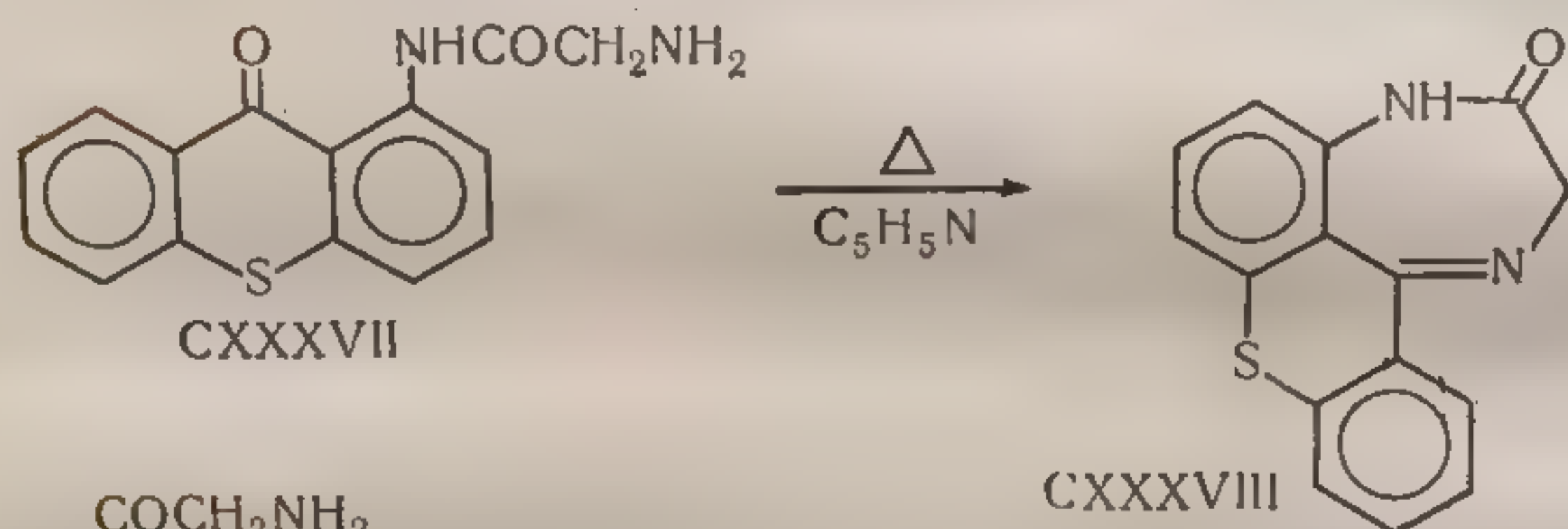
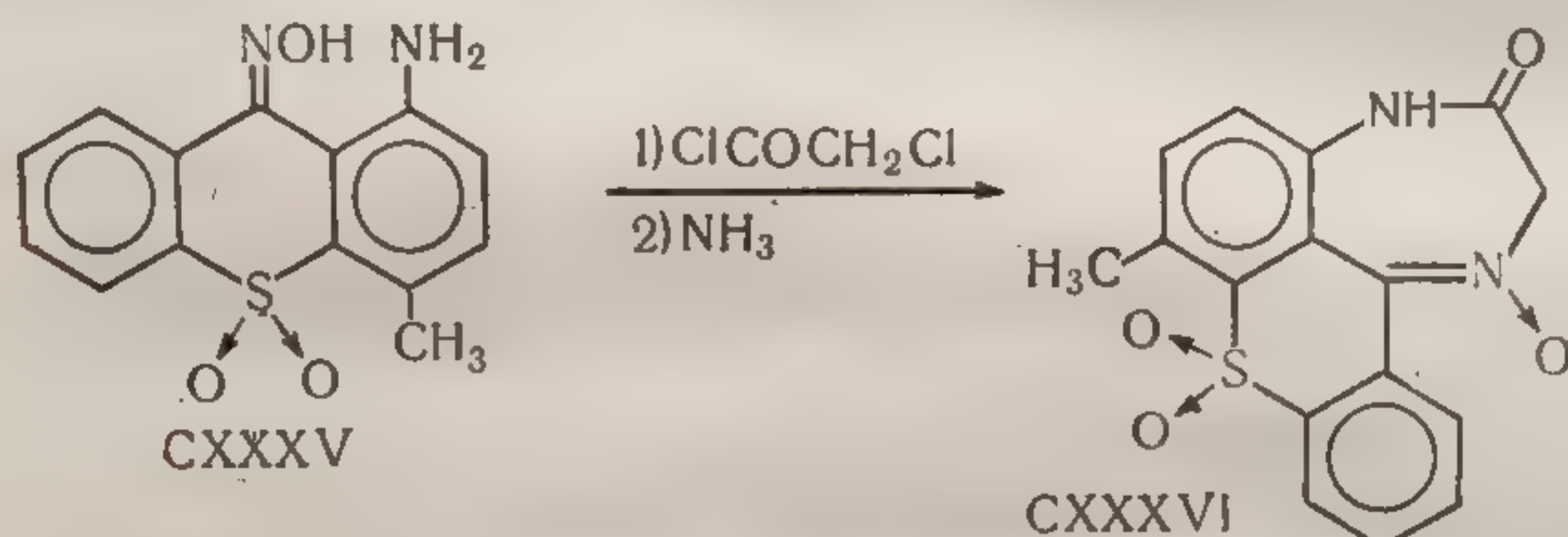
К числу
лами относя
CXXXVIII,
1,2-дигидро

СПИСОК
1. Schulte
2. Earley
p. 774.
3. Derieg
II, p. 91

Громатка и сотрудники [61] из 1-бензоилфенотиазина получили фенотиазинобенздиазепин CXXXIV [61]:



К числу систем с аннелированными в положении 5,6 гетероциклами относятся тиоксантено- и бензоксепинобенздиазепины CXXXVI, CXXXVIII, CXL, полученные обычными методами синтеза 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов [62, 64]:



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schulte E.,— Dtsch Apotheker Zeit., 1975, 115, S. 1253.
2. Earley J., Fryer R., Winter D., Sternbach L.,— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 774.
3. Derieg M., Fryer R., Schweininger R., Sternbach L.,— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 912.

4. Fryer R., Walser A. Заявка 2250425 (ФРГ).— Chem. Abstrs, 1973, 79, 18774w.
5. Meguro K., Kuwada Y.— Tetrahedron Lett., 1970, N 47, p. 4039.
6. Hester J., Rudzik J., Allan D., Kamdar B.— J. Med. Chem., 1971, 14, p. 1078.
7. Hester J. Пат. 3717653 (США).— РЖ Химия, 1974, 1Н309П.
8. Moffett R., Rudzik J.— J. Med. Chem., 1973, 16, p. 1256.
9. Moffett R., Eveuson J., Voigtlander P.— J. Heterocycl. Chem., 1978, 14, p. 1231.
10. Hester J. Пат. 3737434 (США).— Chem. Abstrs, 1973, 79, 42574b.
11. Gall M., Hester J. Пат. 3957761 (США).— РЖ Химия, 1977, 20152П.
12. Ager I., Danstrom G., Harrison D., Kay D., Kemiwell P., Taylor J.— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 1035.
13. Takagi H., Kobayashi S., Kamioka T.— Ann. Sankyo Res. Lab., 1971, 23, p. 1.
14. Szmuszkowicz J. Заявка 2262653 (ФРГ).— Chem. Abstrs, 1973, 79, 92299.
15. Szmuszkowicz J. Заявка 2400449 (ФРГ).— Chem. Abstrs, 1974, 81, 105590t.
16. Tawada H., Meguro K., Kuwada Y. Пат. 3703525 (США).— РЖ Химия, 1973, 22Н415П.
17. Fryer R., Earley J., Blount J.— J. Org. Chem., 1977, 42, p. 2212.
18. Maffrand J., Ferrand G., Eloy F.— Eur. J. Med. Chem., 1974, 9, p. 539.
19. Kuwada Y., Natsugari H., Meguro K. Заявка 2251291 (ФРГ).— Chem. Abstrs, 1973, 79, 32117г.
20. Walser A., Benjamin L., Flynn T., Mason C., Schwartz I., Fryer R.— J. Org. Chem., 1978, 43, p. 936.
21. Walser A., Flynn T., Fryer R.— J. Heterocycl. Chem., 1978, 15, p. 577.
22. Ито К., Хара Т., Каяма Я., Мори Т., Сунами Т., Исимото С. Заявка 52—53896 (Яп.).— РЖ Химия, 1978, 70257П.
23. Yasutaka K., Takeshi H., Kazuhiko I., Tamiko S.— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 171.
24. Cheeseman G., Greenberg S.— Chem. and Ind., 1974, 22, p. 916.
25. Gilman N., Holland B., Fryer R.— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 1163.
26. Coffen D., Fryer R., Katonak D., Wong F.— J. Org. Chem., 1975, 40, p. 894.
27. Coffen D., De Noble J., Evans E., Field G., Fryer R., Katonak D., Mandel B., Sternbach L., Zally W.— J. Org. Chem., 1974, 39, p. 167.
28. Heindel N., Fives W., Lemke T., Rowe J., Snady H., Carrano R.— J. Med. Chem., 1971, 14, p. 1233.
29. Bell S., Gochman C., Childress S.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 3010.
30. Moffet R.— J. Org. Chem., 1974, 39, p. 568.
31. Kuwada Y., Meguro K., Sato Y. Пат. 7400299 (Яп.).— Chem. Abstrs, 1974, 80, 108587n.
32. Муранами М., Инукаи Н., Накано К. Пат. 48—43520 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 16Н421П.
33. Schmidt G. Пат. 1179943 (ФРГ).— Chem. Abstrs, 1965, 62, 1677 b, c, d, e.
34. Dering M., Fryer R., Sternbach L.— J. Chem. Soc. C, 1968, p. 1103.
35. Kobayashi S.— Bull. Chem. Soc. Jap., 1975, 48, p. 302.
36. Leimgruber W., Stefanovic V., Schenker F., Karr A., Berger J.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, p. 5791.
37. Leimgruber W., Ratcho A., Schenker F.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, p. 5793.
38. Walser A., Silverman G., Fryer R.— J. Org. Chem., 1973, 38, p. 3502.
39. Jaunin R., Arrol N.— Helv. Chim. Acta, 1973, 56, p. 2569.
40. Sternbach L., Kolchlin B., Reeder E.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 4671.
41. Szmuszkowicz J., Chidester C., Duchamp D., Mackeller F.— Tetrahedron Lett., 1974, N 39, p. 3665.
42. Hellerbach J., Szent A. Заявка 2107986 (Фр.).— Chem. Abstrs, 1973, 78, 29831t.
43. Derieg M., Earley J., Fryer I., Schweininger R., Sternbach L., Wharton H.— Tetrahedron Lett., 1971, N 27, p. 2591.
44. Татикава Т., Такаки Х., Уэока Т., Миятера Т., Фукунага М., Кавано Й. Пат. 15350 (Яп.).— РЖ Химия, 1973, 7Н453П.
45. Татикава Т., Такаки Х., Миядера Т., Камиока Т., Фукунага М., Кавано Х. Пат. 49—25276 (Яп.).— РЖ Химия, 1975, 30126П.
46. Hester J. Пат. 3714178 (США).— РЖ Химия, 1974, 1Н311П.

47. Vogt B., Wade P., Puar M.—Tetrahedron Lett., 1976, N 23, p. 1931.
48. Jaunin R., Oberhänsli W., Hellerbach J.—Helv. chim. acta, 1972, 55, p. 2975.
49. Breuer H.—Tetrahedron Lett., 1978, N 23, p. 1935.
50. Dunkan R., Hesley G., Boswell R.—J. Heterocycl. chem., 1973, 10, p. 65.
51. Hardtmann G., Ott H.—J. Org. Chem., 1969, 34, p. 2244.
52. Bell S. Пат. 3505315 (CША).—Chem. Abstrs, 1970, 72, 132808r.
53. Müller M., Zeller P.—Helv. chim. acta, 1966, 49, p. 1222.
54. Ott H., Hardtmann G., Denzer M., Frey A., Gogerthy J., Leslie G., Trapold J.—J. Med. Chem., 1968, 11, p. 777.
55. Ott H. Пат. 3344086 (CША).—Chem. Abstrs, 1968, 68, 59626r.
56. Hester J. Пат. 3579503 (CША).—Chem. Abstrs, 1971, 75, 49152p.
57. Gatta F., Landy-Vittory R., Tomassetti M., Nunez Barrios G.—Chem. Ther., 1972, 7, p. 480.
58. Gatta F., Tomassetti M., Zaccari V., Landy-Vittory R.—Chem. Ther., 1974, 9, p. 133.
59. Shirai H., Hayasari T. Пат. 7315958 (Яп.).—Chem. Abstrs, 1973, 79, 66411x.
60. Sunagawa G., Ichii T. Пат. 11394 (Яп.).—Chem. Abstrs, 1964, 61, 13332g.
61. Hromatka O., Binder D., Veit W.—Monatsh. Chem., 1973, 104, S. 979.
62. Eiden F., Dusemund J.—Arch. Pharmazie, 1971, 304, S. 317.
63. Eiden F., Dusemund J.—Arch. Pharmazie, 1972, 305, S. 324.
64. Hromatka O., Knolmüller M., Foroutan-Rad.—Monatsh. Chem., 1974, 105, S. 1057.

СТЕРЕОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Известно, что фармакологические свойства физиологически активных веществ зависят от их геометрии. Поэтому установление конфигурации, конформации и стереодинамических параметров биологически активных веществ — один из важнейших этапов изучения механизма действия лекарственных и других биологических важных соединений, а также создает предпосылки для «конструирования» молекул с необходимым комплексом свойств.

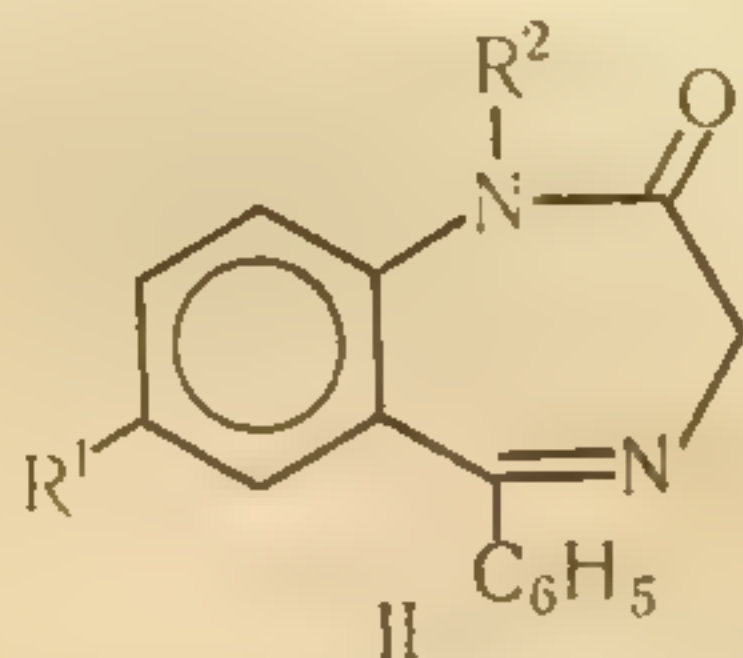
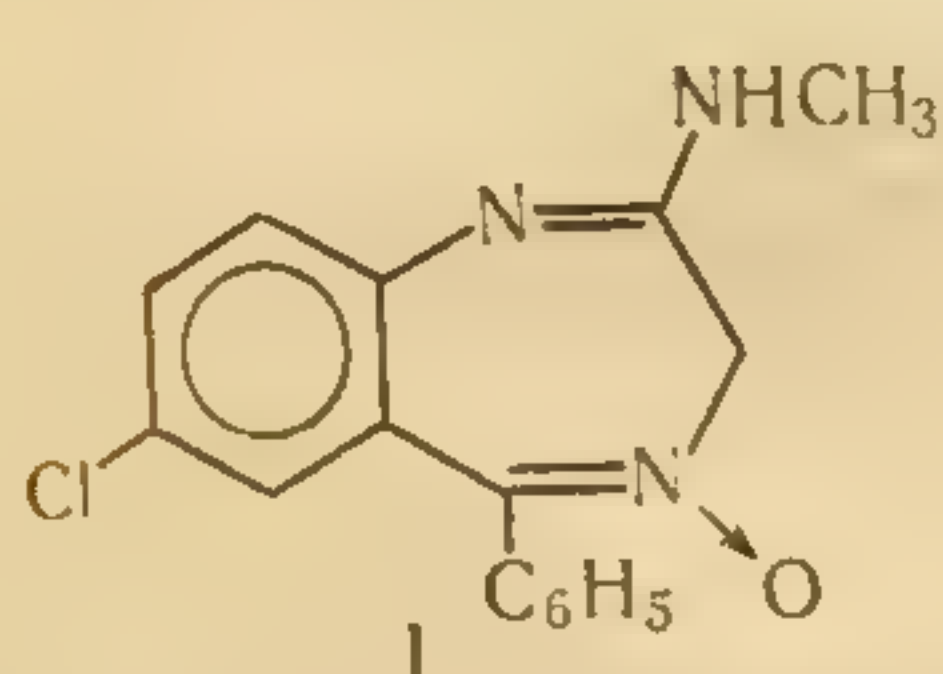
В настоящее время установлено, что в ряду 1,4-бенздиазепиновых транквилизаторов влияние стерических факторов на фармакологические свойства препаратов весьма существенно. Несмотря на имеющиеся данные о влиянии стерических факторов на фармакологические свойства 1,4-бенздиазепинов [1], о стереоспецифичности их биологического окисления [2] и связывания с 1,4-бенздиазепиновыми рецепторами [3], приходится констатировать, что в химии и биохимии данного класса гетероциклов наиболее важные вопросы пока еще не решены.

Связь между структурой, стереохимией и активностью 1,4-бенздиазепинов будет рассмотрена в гл. 9; здесь мы остановимся на вопросах пространственной формы и стереодинамики.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ФОРМА

До 1967 г. не было данных относительно пространственной формы молекул 1,4-бенздиазепинов. На основании общих принципов конформационного анализа сделано априорное заключение о неплоском пространственном строении этих гетероциклов. Если полагать, что диазепиновое кольцо 1,4-бенздиазепинов является гетероаналогом циклогептатриена, а гетероядро дигидро-1,4-бенздиазепинов — гетероаналогом циклогептадиена, то в первом приближении можно считать сходными конформации указанных гетероциклов и соответствующих карбоциклов. Учитывая мезомерное строение амидов, можно также предположить, что конформация гетерокольца 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов будет представлять собой нечто среднее между конформацией ванны циклогептатриена и скрученной ванны циклогептадиена. Конформации циклогептатриена и циклогептадиена установлены в работах [4—8]. В них же исследовалась кинетика инверсии кольца этих соединений.

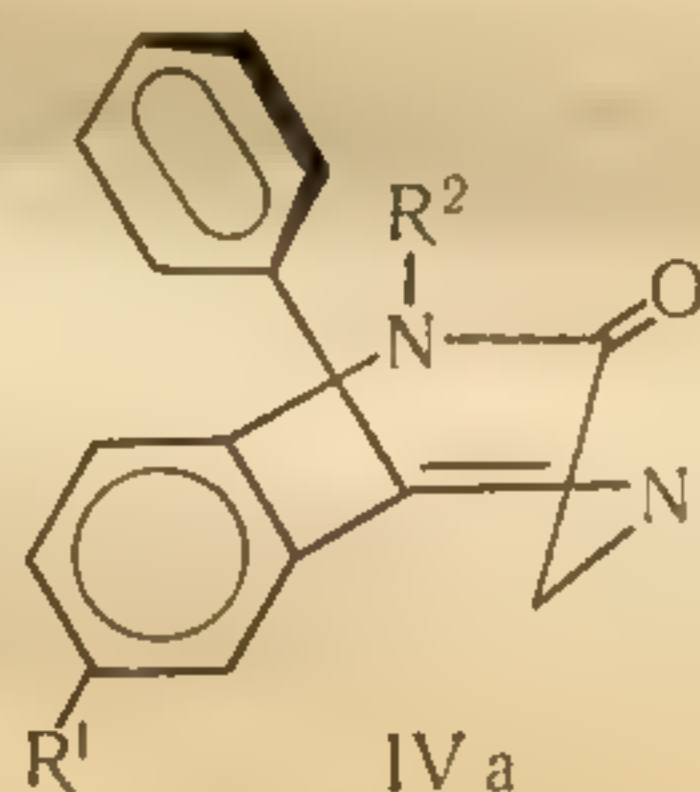
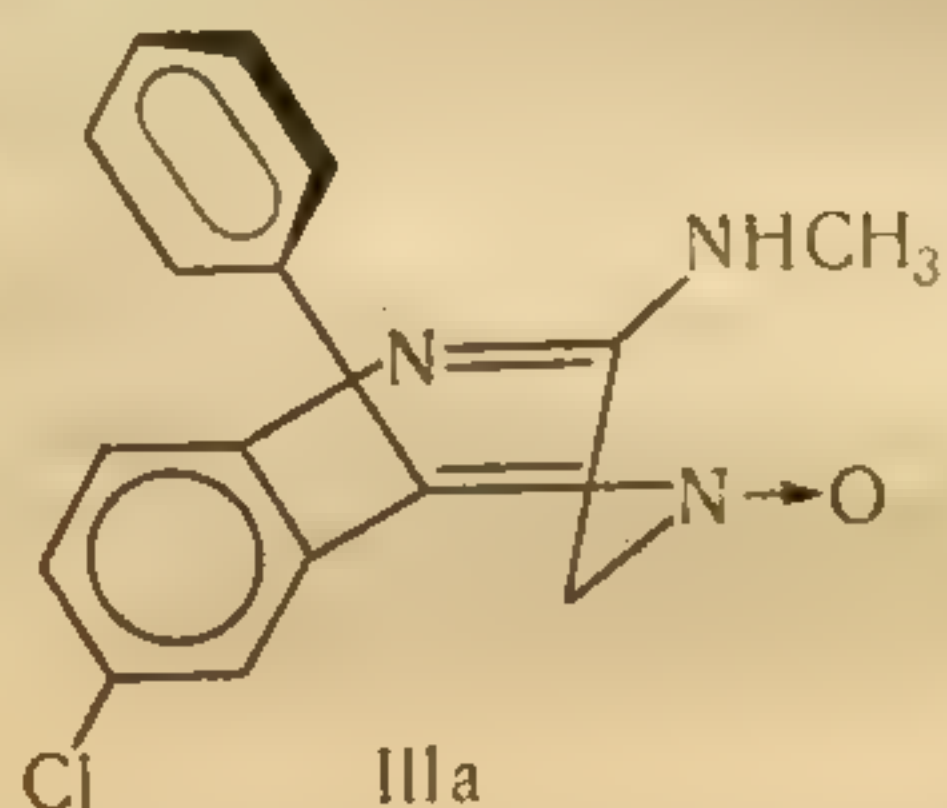
В 1967 г. были опубликованы первые работы [9—11], посвященные стереохимии и внутримолекулярной подвижности семичленных азотистых гетероциклов. В них было показано, что 3Н-азепины, 2,3-дигидроазепиноны-2, 1,5-бенздиазепины и 1,4-бенздиазепины I, II



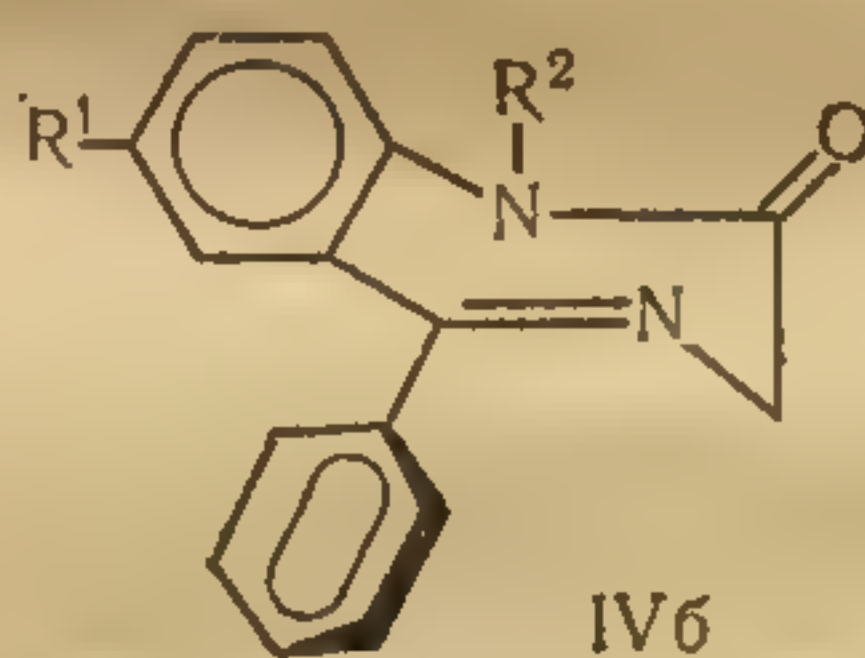
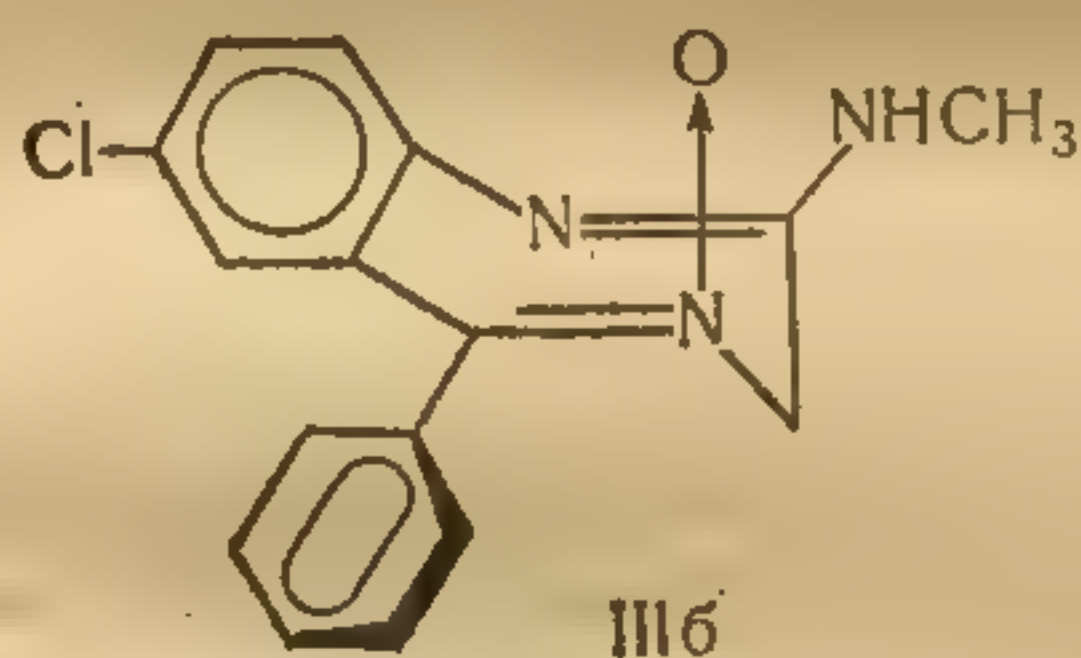
a - $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_3$;

б - $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{H}$.

имеют неплоскую инвертирующую конформацию. Эта конформация охарактеризована [6, 7] как конформация ванны (лодки):



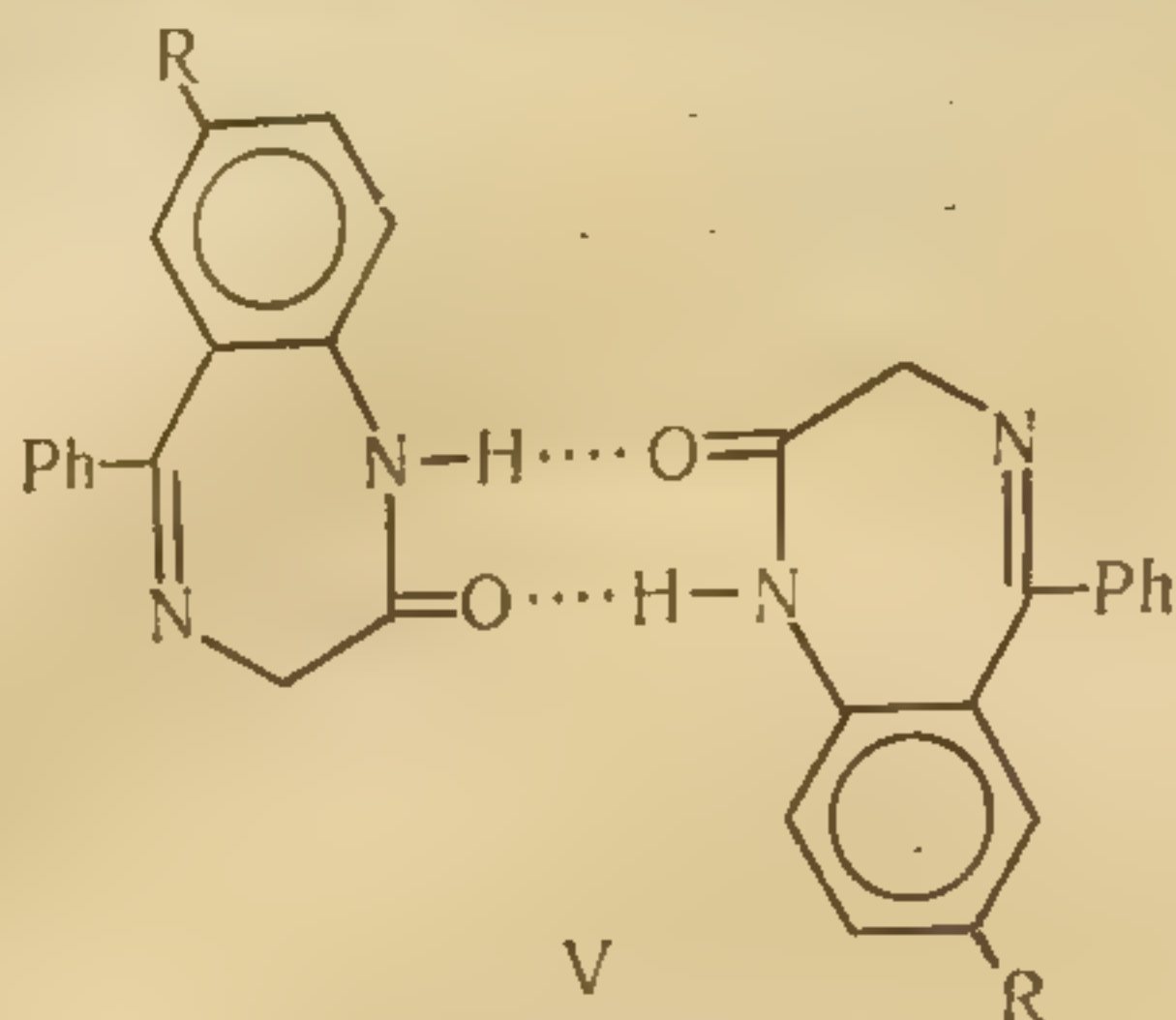
Нун и Блей [11] на основании изучения влияния природы растворителя на спектры ПМР пришли вначале к ошибочному выводу о кресловидной конформации (IIIб, IVб) соединений I—II:



Однако в дальнейшем они присоединились к мнению о ваннообразной конформации 1,4-бенздиазепинов [12].

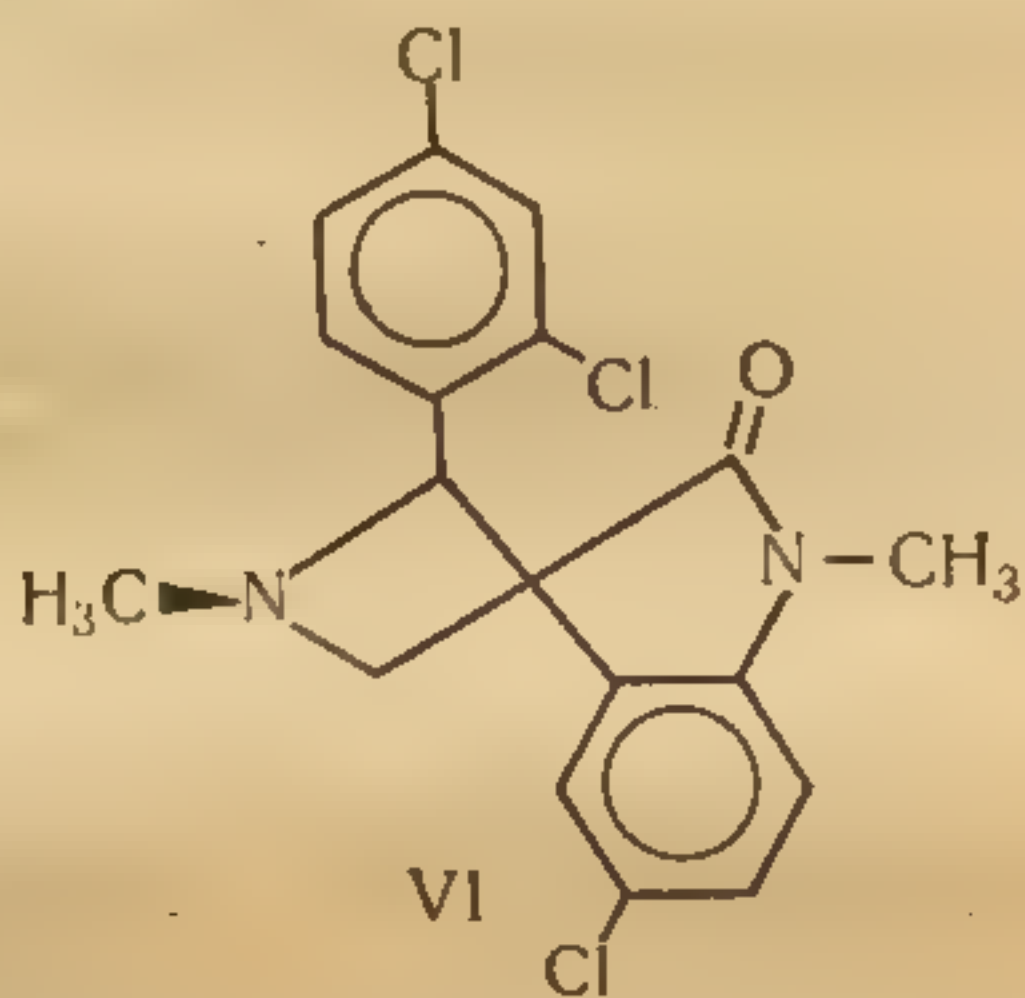
Методами ИК-спектроскопии и дипольных моментов получены данные, свидетельствующие в пользу конформации ванны гетерокольца 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов в растворах [13, 14]. В ИК-спектрах растворов в четыреххлористом углероде немещенных в положении 1 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов обнаруживается полоса поглощения в области около 3180 см^{-1} , которая отвечает валентным колебаниям связанной NH-группы вторичных амидов, имеющих S-цис-конфигурацию. Последняя подтверждается и тем, что эти соединения в неполярных растворителях

образуют за счет водородных связей циклические димеры V [14]



Естественно, что при такой конфигурации амидной группы конформация кресла не может быть реализована.

Ваннообразная пространственная форма 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-онов и некоторых 1,4-бенздиазепинов с аннелированными гетероциклами в кристаллическом состоянии установлена методом рентгеноструктурного анализа. Д. Карл и И. Карл [55] показали, что 7-хлор-5-(2,4-дихлор)фенил-1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-он VI



кристаллизуется в триклинной пространственной группе с двумя молекулами в ячейке со следующими параметрами: $d = 8,84$, $b = 10,18$, $c = 10,80$ Å, $\alpha = 93^\circ 51'$, $\beta = 112^\circ 31'$, $\gamma = 101^\circ 39'$. Атом азота в положении 1 планарен, а в положении 4 — пирамидален, что проявляется в различной реакционной способности этих

атомов. Группа $\begin{array}{c} \text{O} \text{ CH}_2 \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}- \\ | \quad \quad | \end{array}$ приблизительно планарна. Плос-

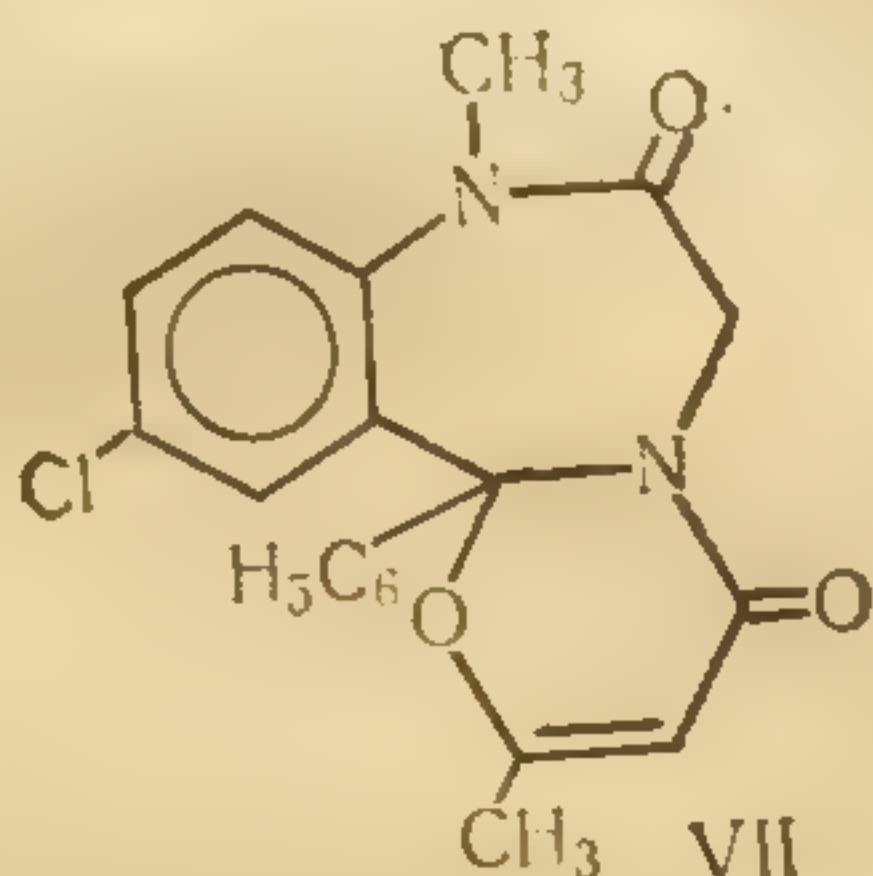
кость, в которой лежит эта группа, повернута на 50° относительно бензогруппы. Расчет длин связей и валентных углов молекулы VI позволил установить для нее конфигурацию искаженной ванны, в которой арильный заместитель в положении 5 и метильная группа в положении 4 находятся в *транс*-положении друг к другу. Заместители, соединенные с бензольными кольцами, отклоняются от их

Это соедине
лов с параметра
= $114^\circ 28'$. Две
что обусловлива
ность молекулы
кулярна плоскост
Изучена [17-
1,2-дигидро-3Н-

(a — $R^1 = \text{Cl}$,
= C_6H_5 , $R^2 =$
= OH , $R^3 =$
 $R^1 = R^2 =$
= C_6H_5 , $R^3 =$
 $R^1 = \text{CH}_3$,
зепам (VIII)
пам (VIII)
темазепам (V
ных препара
ваннообразн
эллипсоидом
В гетеро
включающих
C(11), и ами
также окру
N(8), C(5), C
от которой
Длины св

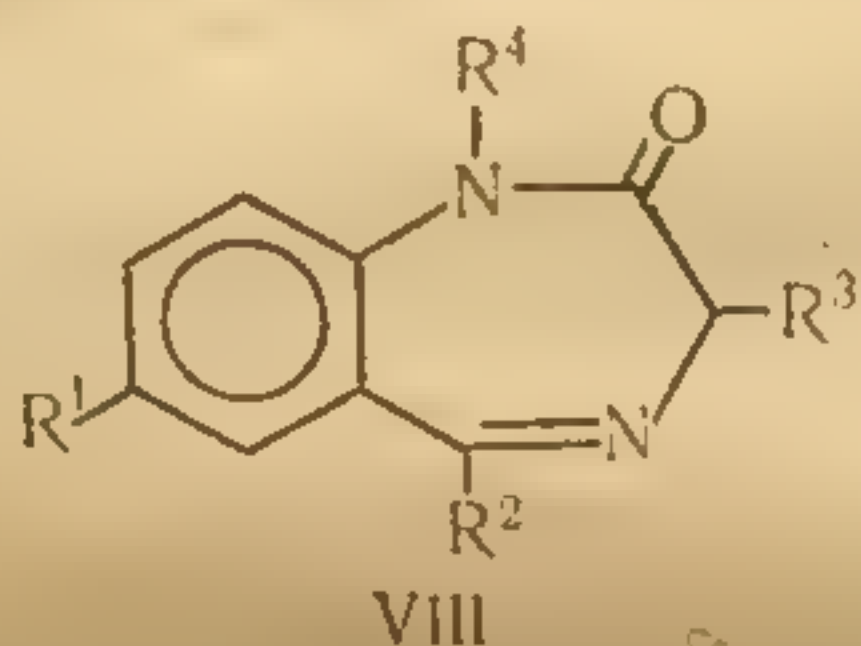
плоскостей приблизительно на $0,09^\circ$, что обусловлено термальными факторами.

Подобную конформацию имеет diaзепиновое кольцо 11-хлор-8,12-дигидро-2,8-диметил-12-фенил-АН [1,3] оксазино[3,2-d] 1,4-бенз-диазепин-4,7(6H)-диона VII [16]



Это соединение кристаллизуется в виде моноклинных кристаллов с параметрами ячейки $a = 8,64$, $b = 13,13$, $c = 16,98$ Å, $\beta = 114^\circ 28'$. Две амидные группы соединения VII почти планарны, что обуславливает бóльшую по сравнению с веществом VI плотность молекулы VII. Плоскость фенила приблизительно перпендикулярна плоскости diaзепинового кольца.

Изучена [17—21] кристаллическая и молекулярная структура 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов VIII



(а — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$; б — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{OH}$, $R^4 = \text{H}$; в — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{OH}$, $R^4 = \text{H}$; г — $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = R^4 = \text{H}$; д — $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_3$; е — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = n\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$; ж — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{OH}$, $R^4 = \text{CH}_3$; з — $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{H}$) диазепам (VIIIа), оксазепам (VIIIб), лоразепам (VIIIв), нитразепам (VIIIг), дезхлордиазепам (VIIIд), 4'-фтордиазепам (VIIIе), темазепам (VIIIж), феназепам (VIIIз). Конформации перечисленных препаратов весьма сходны и могут быть охарактеризованы как ваннообразные. Пространственная форма феназепам с тепловыми эллипсоидами представлена на рис. 1.

В гетероцикле имеются два практически плоских фрагмента, включающих кратные связи $\text{N}(8)\text{C}(5)\text{C}(6) \uparrow \text{C}(13)$ и $\text{C}(6) \uparrow \text{C}(13)\text{N}(12)\text{C}(11)$, и амидный фрагмент $\text{C}(5)\text{N}(8)\text{C}(9)\text{C}(11)$; плоским является также окружение атома углерода карбонильной группы. Атомы $\text{N}(8)$, $\text{C}(5)$, $\text{C}(6)$, $\text{C}(13)$ расположены практически в одной плоскости, от которой атомы $\text{C}(9)$, $\text{C}(11)$ и $\text{N}(12)$ отогнуты в одну сторону. Длины связей и валентные углы в молекуле феназепам со стандарт-

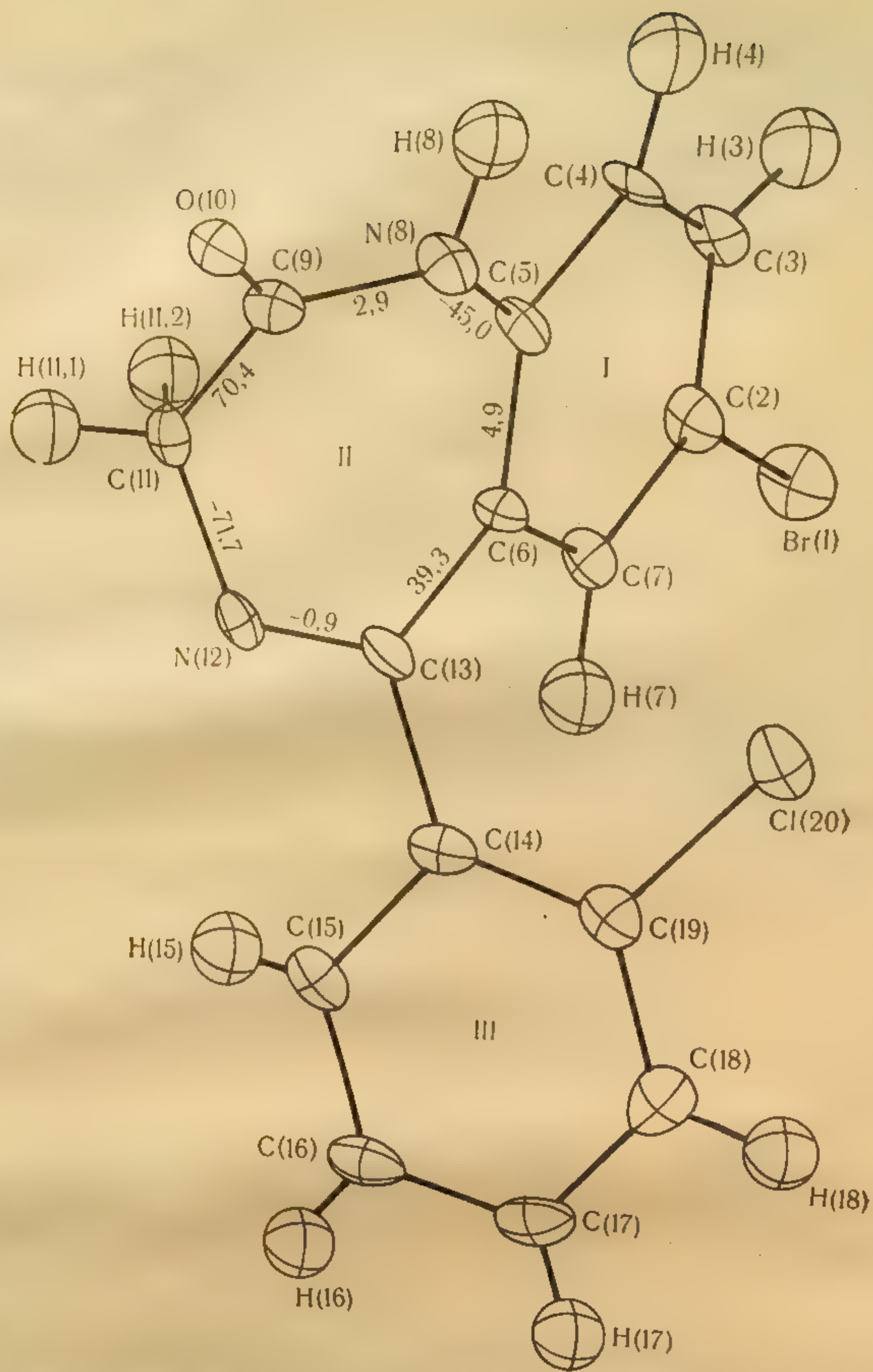


Рис. 1. Геометрия молекулы феназепама и торсионные углы в семичленном гетероцикле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с $p = 0,5$; для сфер атомов H использован вдвое меньший масштаб.

ными отклонениями показаны на рис. 2. Оба атома азота тригональные. На рис. 3 представлено расположение молекул феназепама в кристалле. За счет водородных связей между амидными группами молекулы образуют centrosymmetricheskie димеры. Длина H-связи равна 2,9 Å. Аналогичная димеризация за счет водородных связей имеется в структуре нитразепама [18].

Рис. 2. Длины связей и торсионные углы в молекуле феназепама.

В случае 3-оксифеназепама связывание атомов азота молекулы бенздиазепана и молекулы.

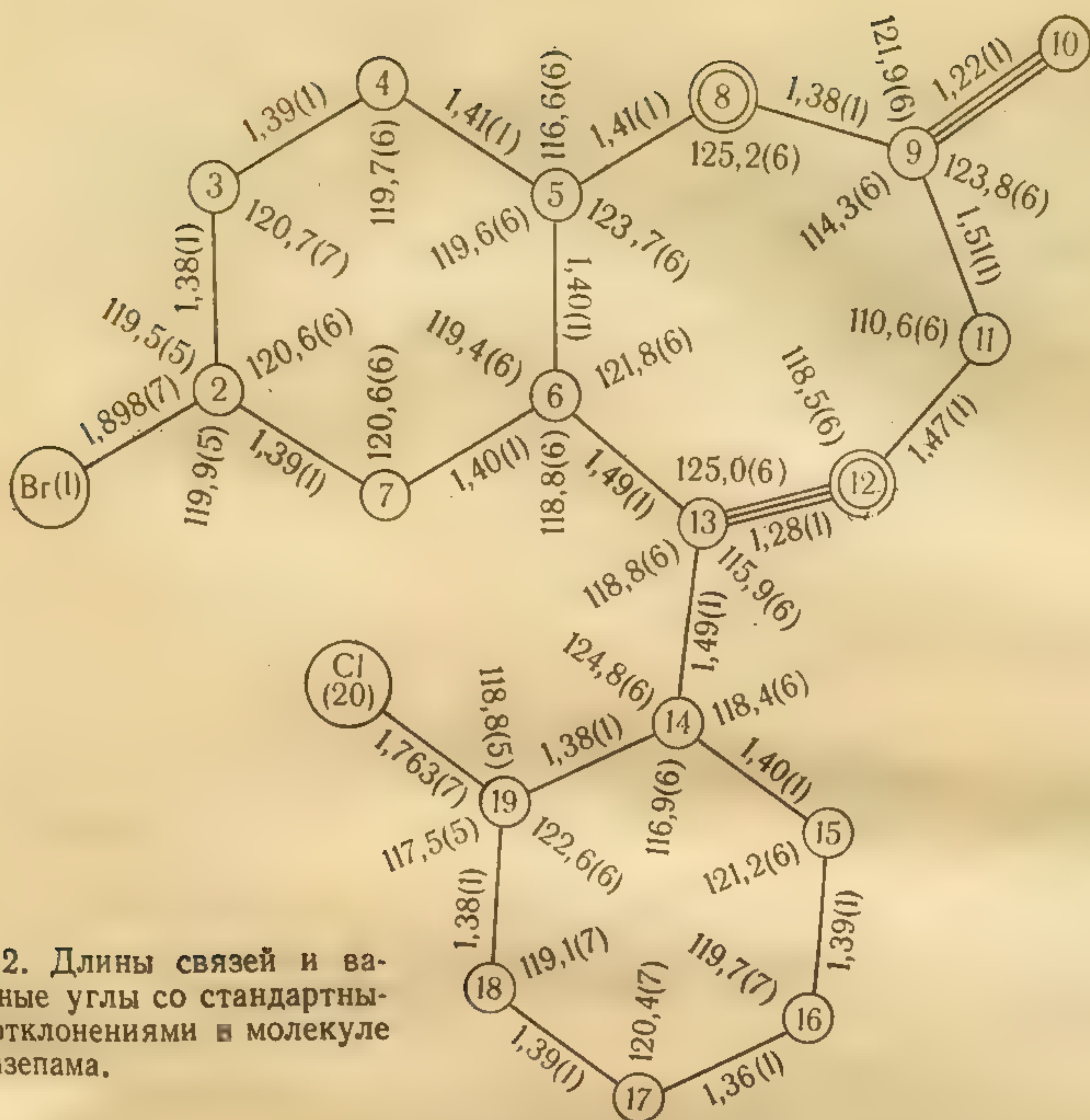
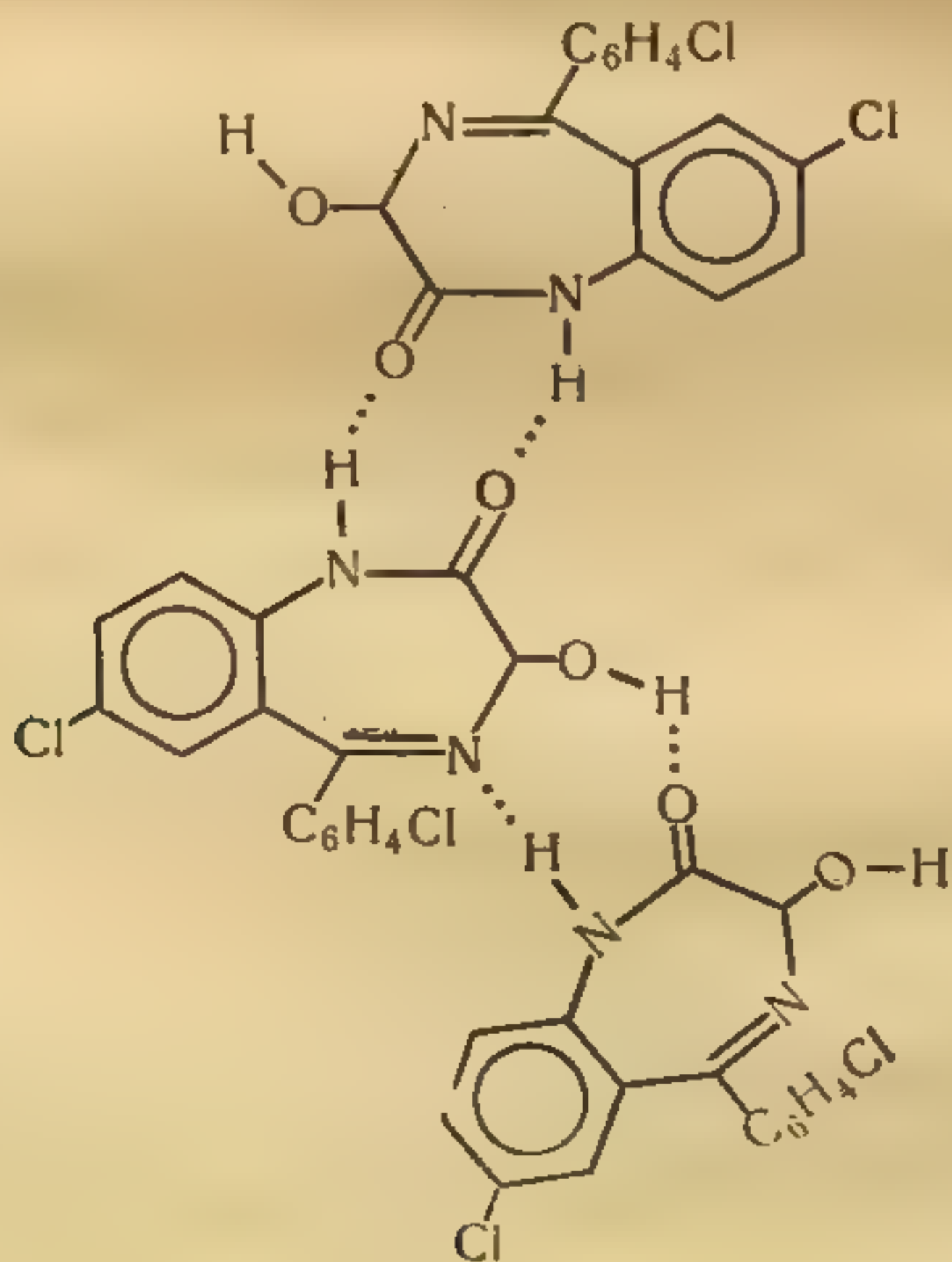


Рис. 2. Длины связей и валентные углы со стандартными отклонениями в молекуле феназепама.

В случае 3-оксибенздиазепинонов [19] осуществляется также связывание атомов водорода и кислорода амидной группы одной молекулы бенздиазепина соответственно с атомом азота азометиновой группы и атомом водорода гидроксильной группы второй молекулы.



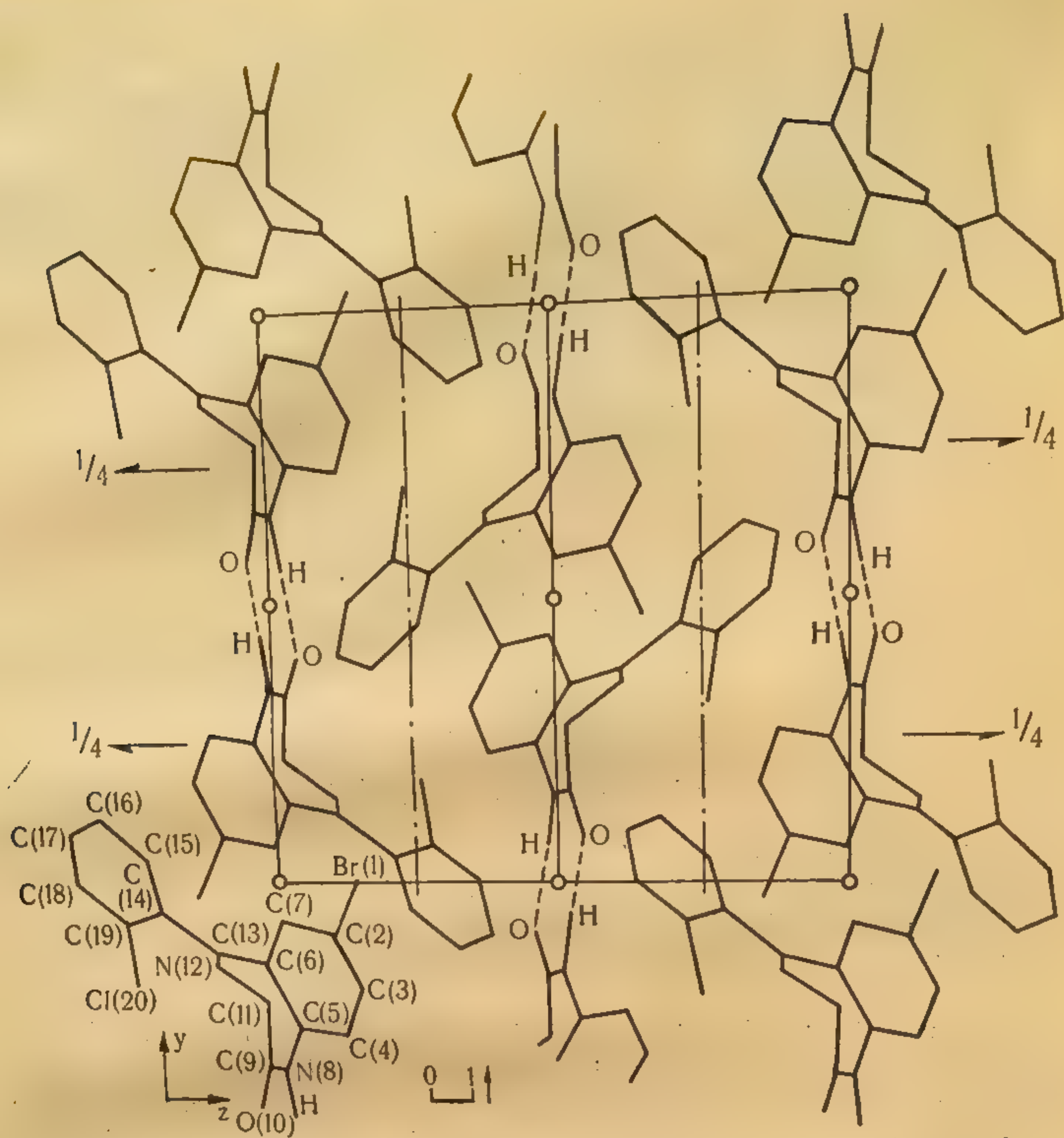


Рис. 3 Расположение молекул феназепама в кристалле.

Интересно отметить, что в кристаллическом состоянии бенздиазепиноны VIII отличаются углом поворота плоскости заместителя R^2 относительно плоскости бензогруппы и компланарной с ней части гетероядра. Так, угол между указанными плоскостями молекулы феназепама составляет $75,4^\circ$, а в случае диазепама он равен $54,7^\circ$. Данное различие, по-видимому, обусловлено стерическим влиянием атома хлора в орто-положении фенильного ядра заместителя R^2 .

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ

В растворах молекулы 1,4-бенздиазепинов подобно другим семичленным азотистым гетероциклам (циклогептатриену и циклогептадиену) обладают внутримолекулярной подвижностью, которая регистрируется методом ЯМР. Считается, что молекулы хлордиазепоксида

инвертируют с из-
ное состояние [9].
переходного состо-
О скорости пр-
роцикла и темпер-
метиленовых про-
зепама (рис. 4) об-
леновых протоно-
леновой группы
руплет, что сви-
Н_A и Н_B (больш-
сравнению с 1
синглетный си-
квартуплет всл-

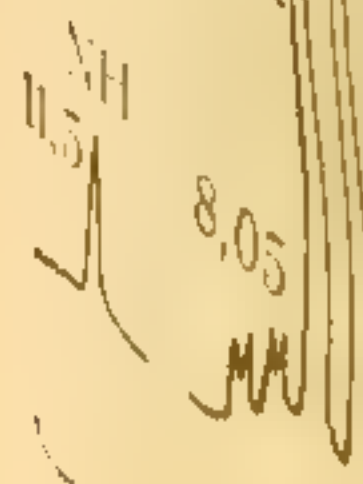
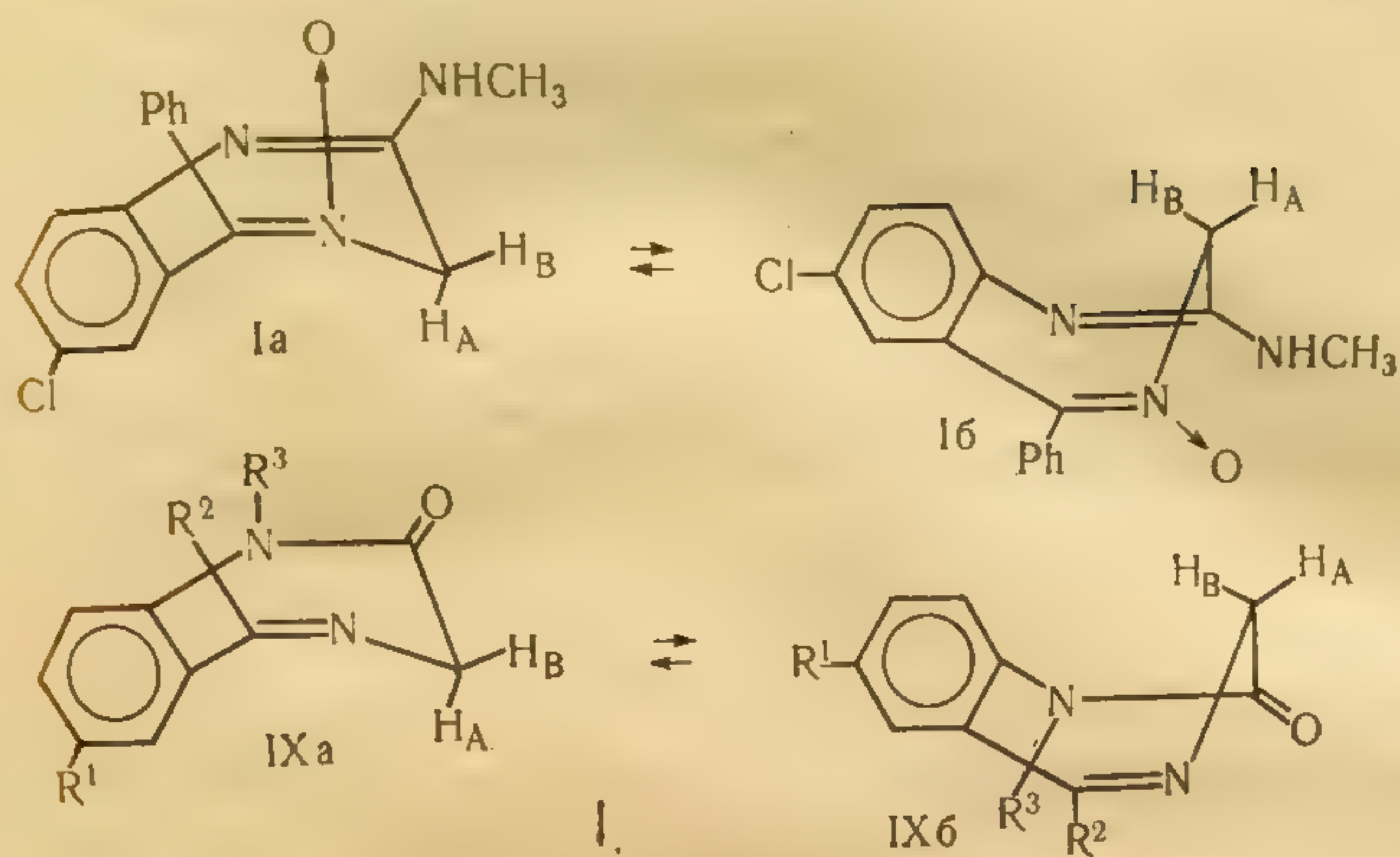


Рис. 4. Спектр



инвертируют с изменением углов C—N—C через плоское переходное состояние [9]. Однако механизм инверсии, равно как и характер переходного состояния, изучен недостаточно.

О скорости процесса инверсии, зависящей от структуры гетероцикла и температуры, можно судить по характеру сигналов метиленовых протонов. В спектрах ПМР феназепама и 1-метилфеназепама (рис. 4) обращает на себя внимание тот факт, что сигнал метиленовых протонов феназепама синглетен, тогда как протоны метиленовой группы 1-метилфеназепама резонируют, давая АВ-квартет, что свидетельствует о бóльшей скорости обмена протонов H_A и H_B (бóльшей скорости инверсии) в молекуле феназепама по сравнению с 1-метилфеназепамом. При понижении температуры синглетный сигнал метиленовых протонов трансформируется в квартет вследствие замедления инверсии гетероцикла (рис. 5).

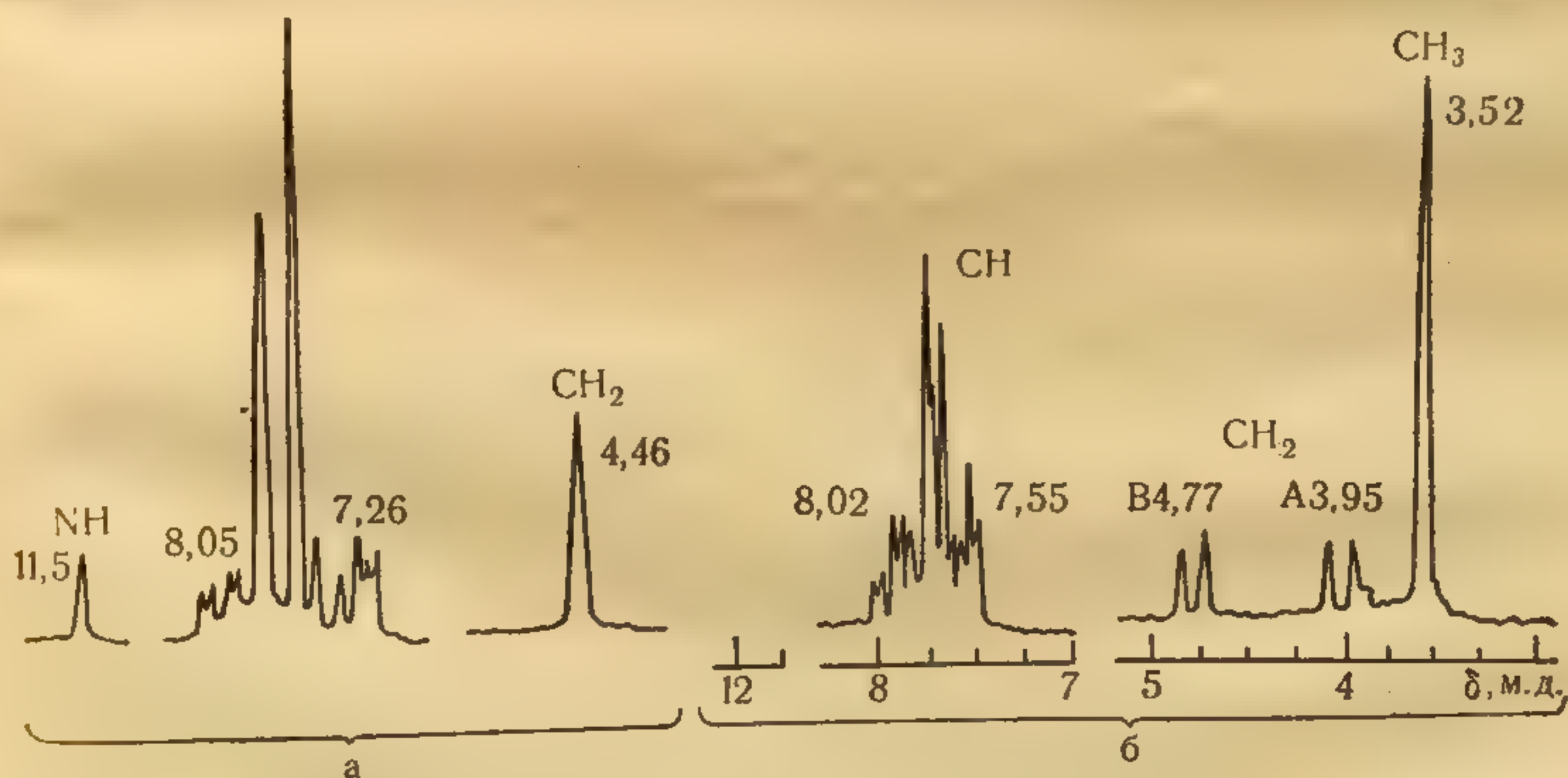


Рис. 4. Спектры ПМР феназепама (а) и 1-метилфеназепама (б).

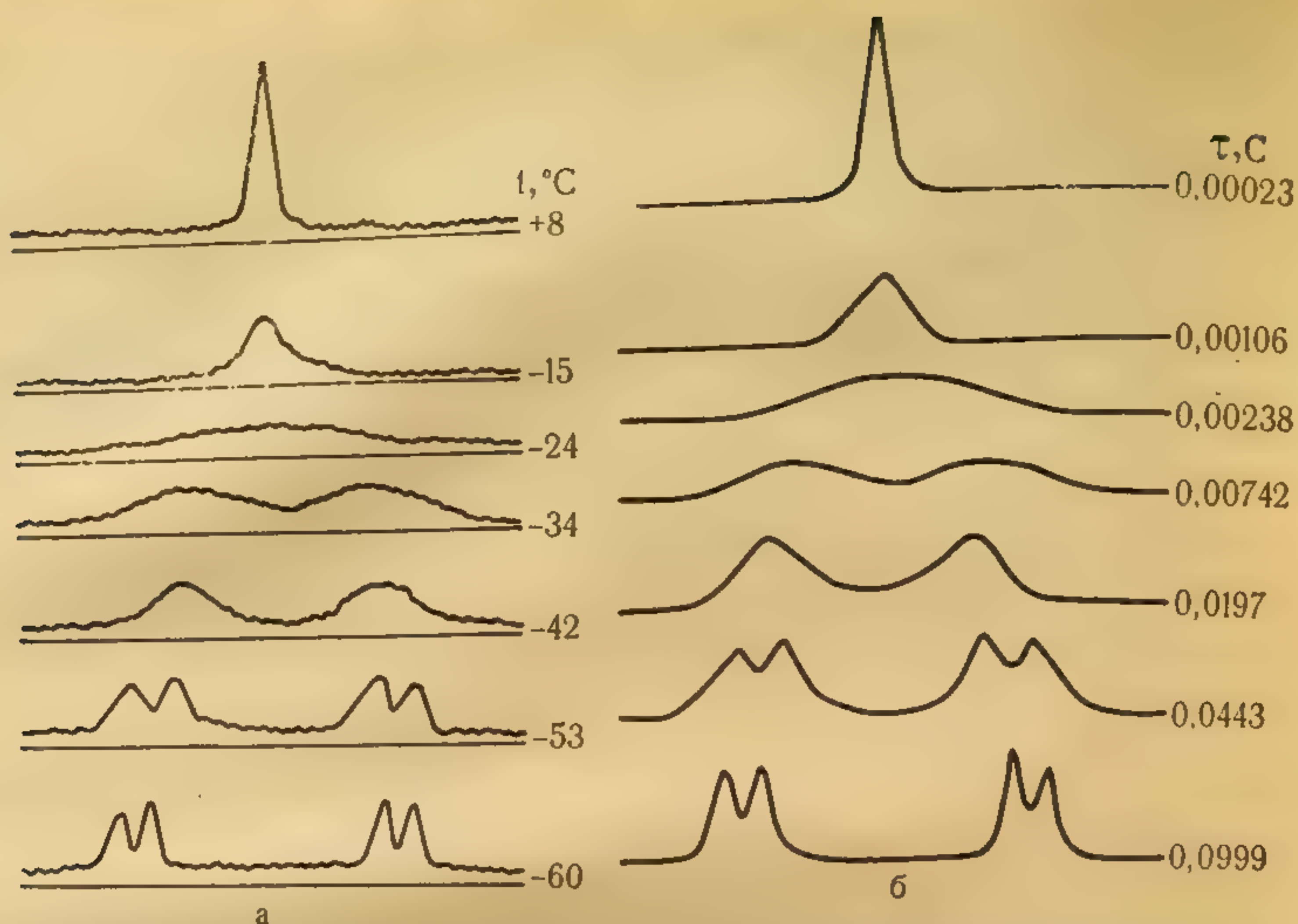


Рис. 5. Экспериментальные (а) и теоретические (б) спектры метиленовых протонов 7-бром-5-(м-бром)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она при различных температурах.

Используя разности химических сдвигов протонов А и В ($\Delta\nu_{AB}$) и константы спин-спинового взаимодействия этих же протонов (I_{AB}) при определенной температуре, например при температуре коалесценции (T_c), легко найти константы скорости инверсии при этой температуре по уравнению

$$K_c = \frac{\pi \sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + 6J_{AB}^2}}{\sqrt{2}} = 2 \cdot 22 \sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + 6J_{AB}^2}.$$

При этой же температуре можно вычислить свободную энтальпию активации процесса инверсии ΔG_c^* из соотношения

$$K_c = \frac{K_B T_c}{h} e^{-\frac{\Delta G_c^*}{RT_c}},$$

где K_B — константа Больцмана; h — постоянная Планка; R — универсальная газовая постоянная.

Полная кинетика процесса инверсии гетерокольца 1,4-бенздиазепинов изучалась на основе теории расширяющихся линий путем сопоставления экспериментальных спектров, полученных при различных температурах, с теоретическими спектрами, построенными для различных времен жизни конформаций с помощью уравнения Александера [22]. В качестве исходных величин для расчета задаются величины $\Delta\nu$ (предельное раздвижение сигналов метиленовых протонов), $\Delta\nu_{1/2}^0$ (ширина линий на полувысоте сигнала при отсутствии обмена) и I_{AB} [23]. Критерием соответствия получен-

ного набора теоретических спектров спектрам экспериментальным служит равенство ширины линий на полувысоте сигнала. Получив набор величин τ для соответствующих температур, находят константы скорости процесса инверсии гетерокольца при этих температурах:

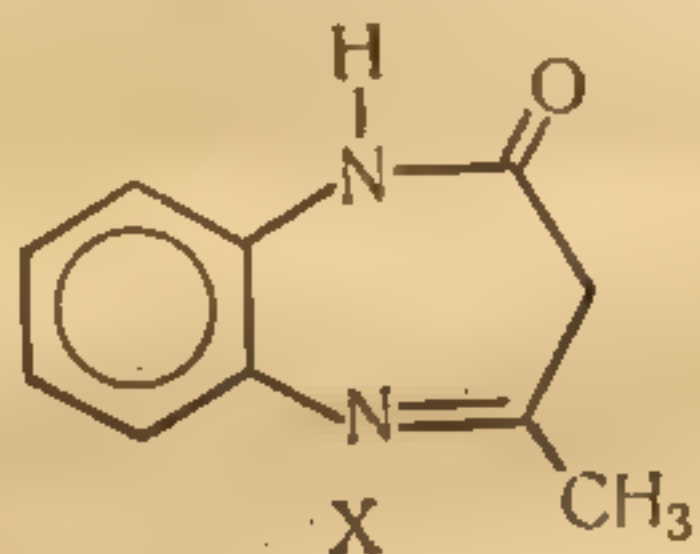
$$K_1 = \frac{1}{\tau_1}, \quad K_2 = \frac{1}{\tau_2}, \dots, \quad K_i = \frac{1}{\tau_i}.$$

Затем методом наименьших квадратов, используя уравнение Эйринга в форме [24]

$$\lg K/T = 23,75 - \frac{\Delta H^*}{RT} + \frac{\Delta S^*}{R},$$

находят величины ΔH^* и ΔS^* , а из равенства $\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*$ вычисляют свободные энергии активации процесса инверсии ΔG^* .

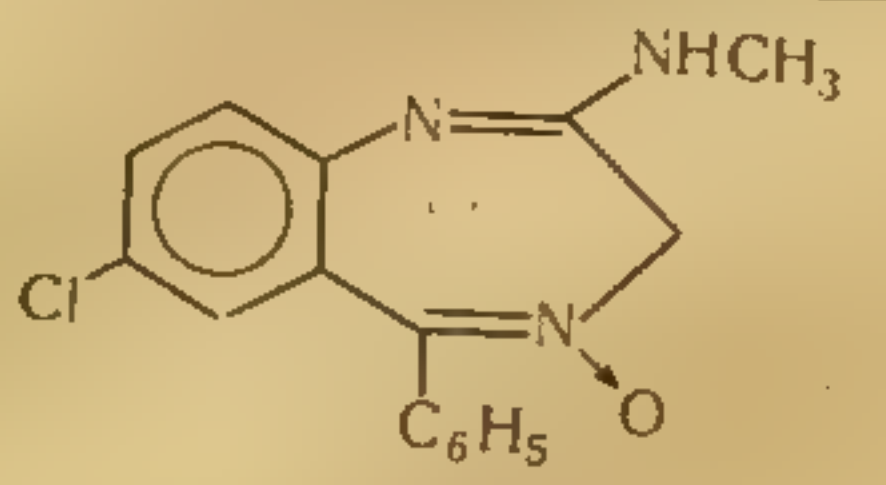
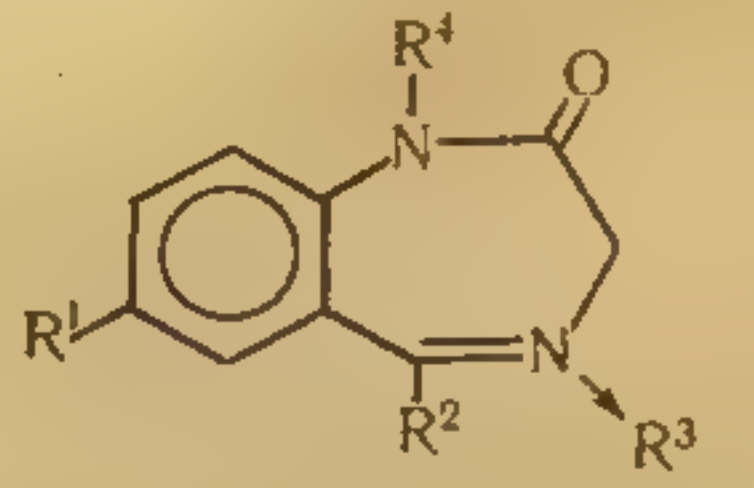
В табл. 6 приведены активационные параметры инверсии ряда производных 1,4-бенздиазепина. Наименьший барьер инверсии наблюдается для 5-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (см. табл. 6, № 15). Интересно, что величина ΔG^* этого бенздиазепинона практически такая же, как и у 4-метил-1,2-дигидро-3Н-1,5-бенздиазепин-2-она, — около 9,5 ккал/моль [9]



Это на 3,5 ккал/моль больше, чем у циклогептатриена. Замена метильной группы в положении 5 на фенил повышает барьер инверсии приблизительно на 2,5 ккал/моль (см. табл. 6, № 17 и 19). Заметное влияние на внутримолекулярную подвижность 5-арил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов оказывают природа и положение заместителя в кольце С (№ 3, 10—14 и 18). Введение хлора в орто-положение фенильного ядра (№ 3 и 18, 9 и 10) снижает барьер инверсии на 1,7—2,5 ккал/моль. Значительно меньше на величину ΔG^* влияет атом брома в орто-положении кольца С (№ 11), что, по-видимому, связано с большим объемом этого атома по сравнению с атомом хлора. Нитрогруппа в мета-положении фенильного ядра оказывает противоположное влияние на внутримолекулярную подвижность (№ 13). Наибольшее влияние на скорость и барьер инверсии гетерокольца 1,4-бенздиазепинов оказывает замещение у атома N¹ (№ 2 и 4, 4 и 19 и др.). Этот факт, так же как и замещение на объемные группы пировки у атома C⁵, объясняется стерическими препятствиями в переходном состоянии, в котором заместители в положениях 1 и 5 приближаются к протонам бензогруппы [10].

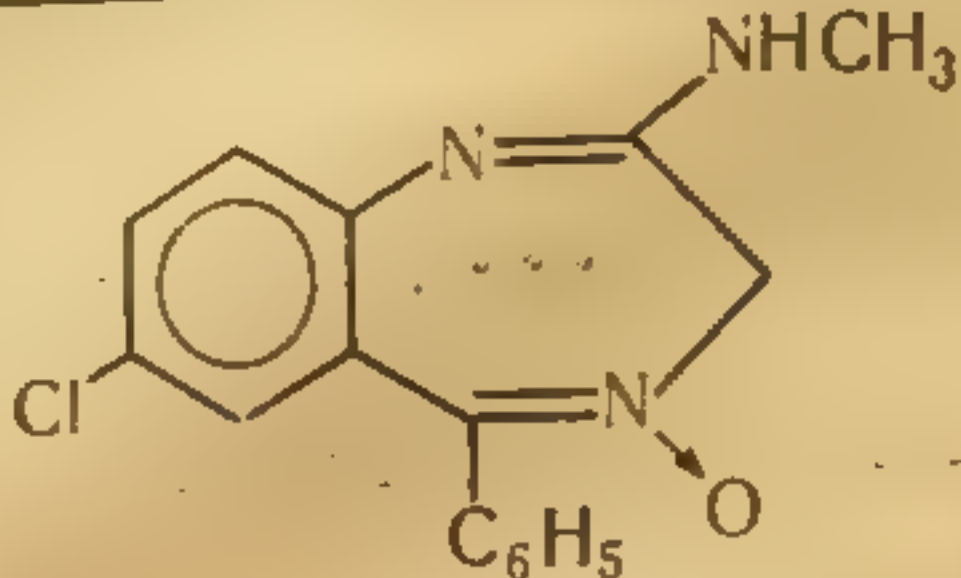
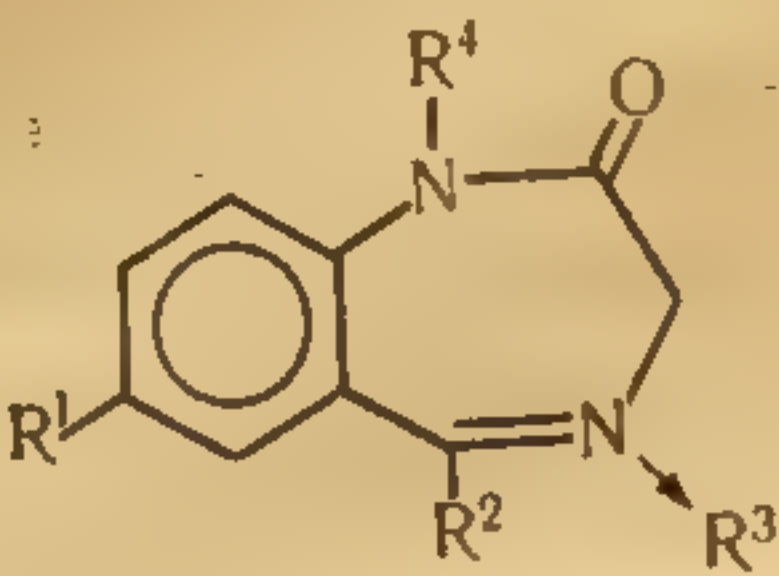
Скорость и барьер инверсии соединений типа IX, вероятно, зависят и от электронной природы заместителя R¹. Различия в величине ΔG^* соединений, содержащих в положении 7 электроно-

Таблица 6. Активационные параметры инверсии некоторых 1,4-бенздиазепинов

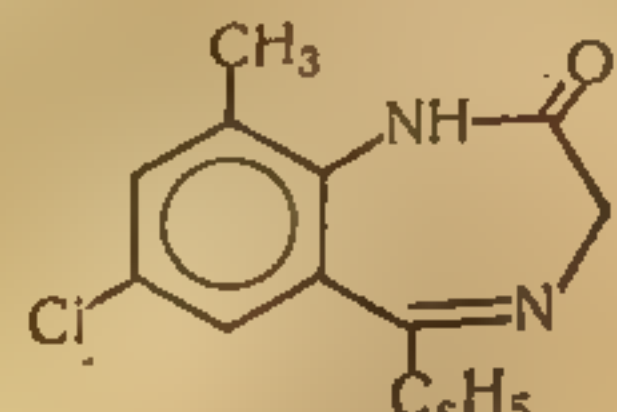
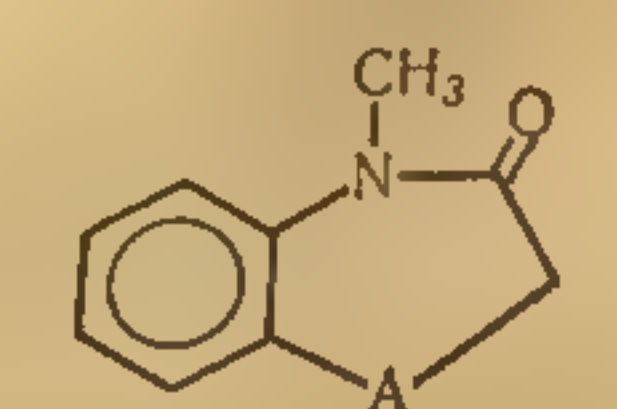
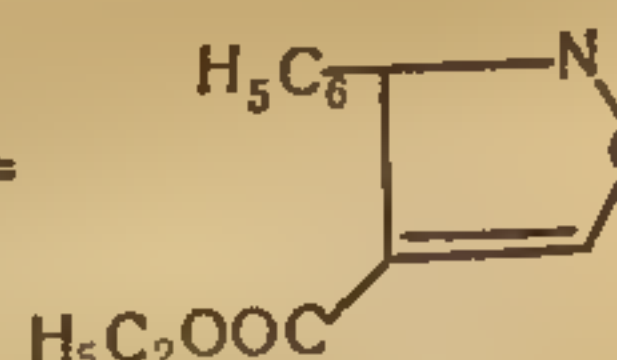
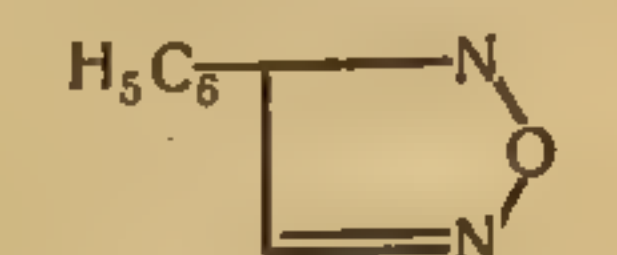
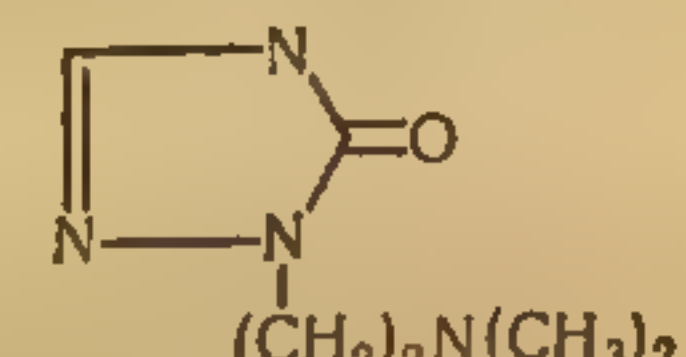
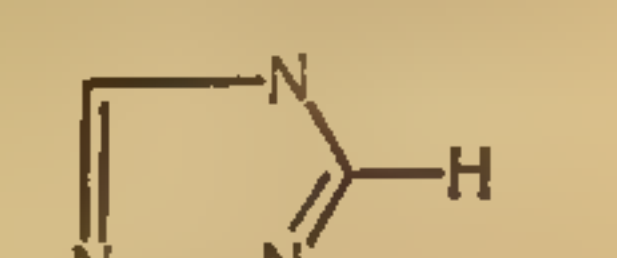
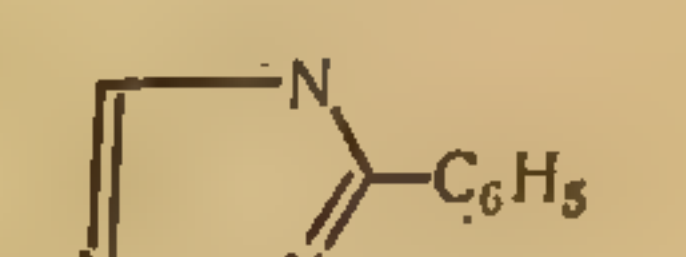
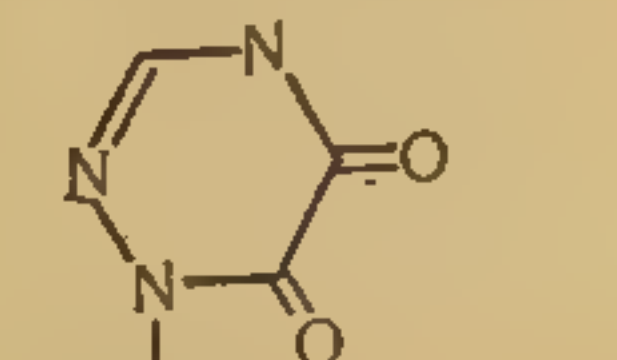
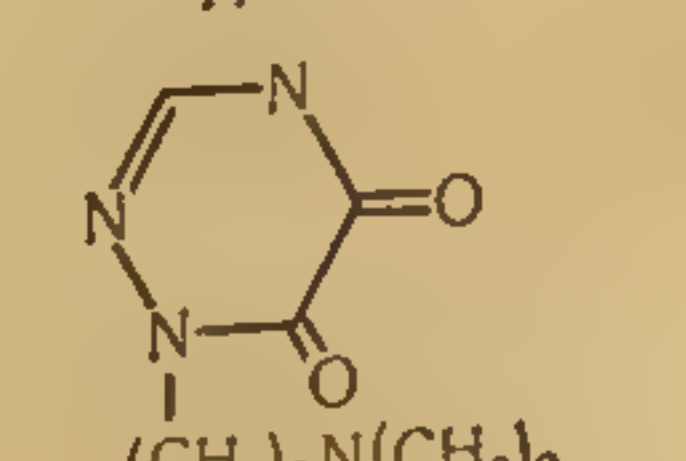
Номер соединения	Формула	Растворитель
1	 	Сероуглерод
2	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_3$	Бензол- D_6 Пиридин- D_5
3	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Ацетон- D_6
4	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Пиридин- D_5
5	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$	»
6	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = n\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$	»
7	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$	»
8	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	»
9	$R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Пиридин + ацетон
10	$R^1 = \text{Br}, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	То же
11	$R^1 = \text{Br}, R^2 = o\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
12	$R^1 = \text{Br}, R^2 = m\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
13	$R^1 = \text{Br}, R^2 = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
14	$R^1 = \text{Br}, R^2 = n\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
15	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{H}$	» »
16	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{CH}_3$	» »
17	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{CH}_3$	» »
18	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	Ацетон- D_6
19	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_3$	ДМСО- D_6
20	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = o\text{-FC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{CH}_3$	То же
21	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	» »
22	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^3 = \text{O}, R^4 = \text{CH}_3$	Толуол- D_8 + ацетон
32	$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	Пиридин + ацетон

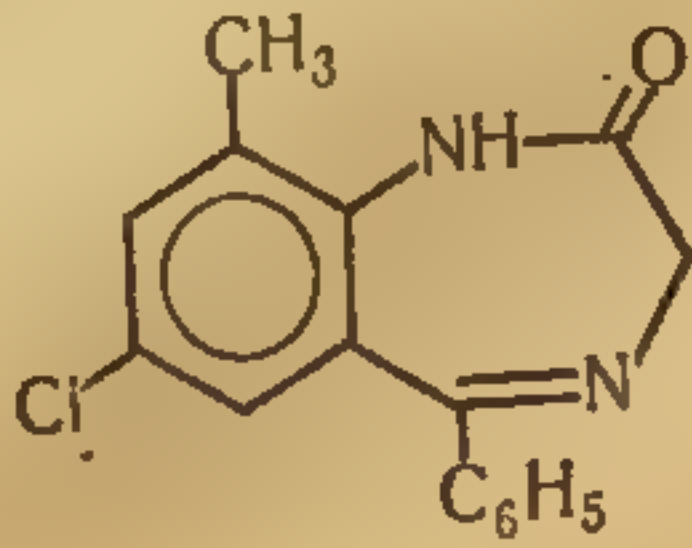
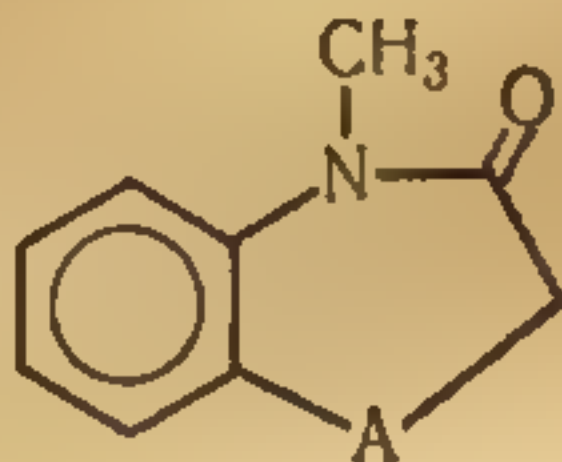
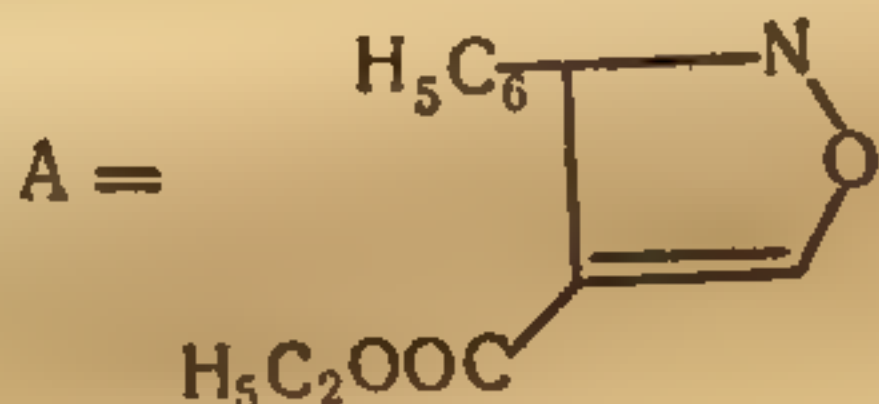

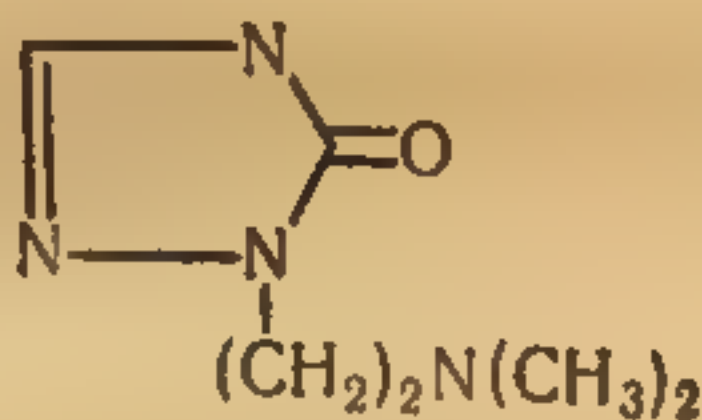
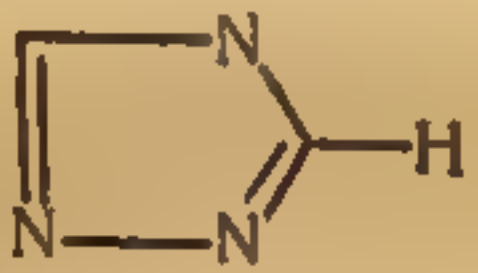
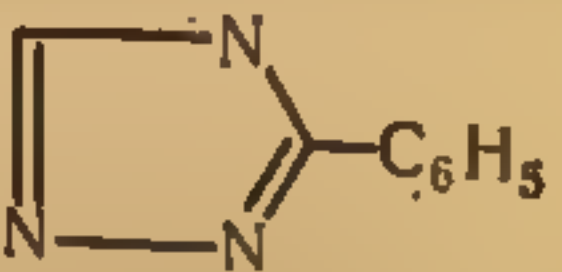
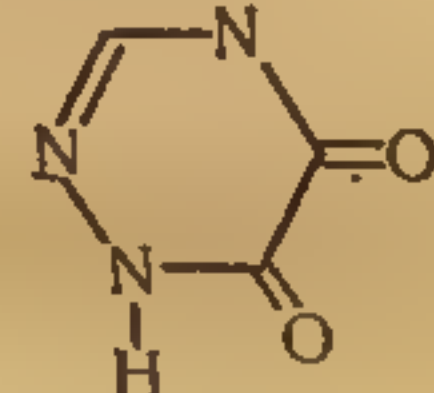
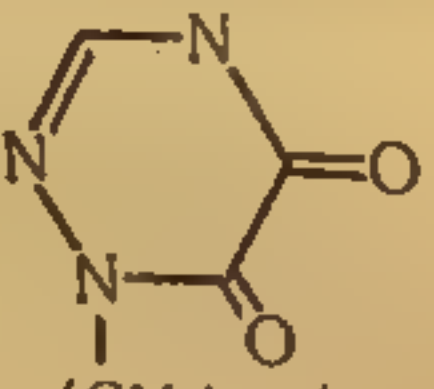
$\Delta G_{\text{с}}^*$, ккал/моль	ΔG^* , ккал/моль	ΔH^* , ккал/моль	ΔS^* , ккал/моль	Литература
$15,2 \pm 0,3$		$11,00 \pm 0,3$	$-13,3 \pm 0,9$	[12]
$17,8 \pm 0,4$	—	$15,9 \pm 0,4$	$-5,1 \pm 1,0$	[12]
$17,9 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,1$	$15,5 \pm 1,0$	$-5,8 \pm 2,5$	[10]
$11,7 \pm 1,4$	—	$10,9 \pm 1,1$	$-3,4 \pm 4,5$	[12]
$12,1 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,3$	$11,0 \pm 1,5$	$-4,5 \pm 4,0$	[10]
$18,3 \pm 0,3$	$18,0 \pm 0,2$	$15,3 \pm 2,5$	$-9,0 \pm 5,0$	[10]
$18,3 \pm 0,3$	$17,8 \pm 0,3$	$15,6 \pm 3,0$	$-7,8 \pm 4,0$	[10]
$19,2 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,2$	$15,5 \pm 1,0$	$-9,3 \pm 3,0$	[10]
$19,3 \pm 0,3$	$19,0 \pm 0,3$	$19,0 \pm 4,0$	$0,0 \pm 5,0$	[10]
—	12,5	$11,7 \pm 0,4$	$-2,7 \pm 1,6$	[23]
—	10,3	$8,1 \pm 0,3$	$-7,5 \pm 1,1$	[23]
—	12,0	$13,5 \pm 0,2$	$-15,0 \pm 0,9$	[23]
—	11,8	$10,3 \pm 0,2$	$-5,1 \pm 0,7$	[23]
—	14,0	$11,9 \pm 0,5$	$-7,2 \pm 0,8$	[23]
—	13,6	$11,0 \pm 0,4$	$-8,8 \pm 1,4$	[23]
—	9,6	$11,0 \pm 0,5$	$4,6 \pm 2,2$	[3]
—	16,4	$18,7 \pm 0,8$	$7,5 \pm 1,1$	[3]
—	14,9	$11,4 \pm 0,2$	$-11,4 \pm 0,5$	[3]
10,3	10,4	9,5	— 2	[26]
16,9	17,3	8,3	3	[26]
15,9	15,7	17,7	6	[26]
17,5	17,9	19,2	4	[26]
17,6	—	—	—	[27]
—	14,3	$12,0 \pm 0,2$	$-7,7 \pm 0,6$	

Таблица 6. Активационные параметры инверсии некоторых 1,4-бенздиазепинов

Номер соединения	Формула	Растворитель
1	 	Сероуглерод
2	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_3$	Бензол- D_6 Пиридин- D_5
3	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Ацетон- D_6
4	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Пиридин- D_5
5	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$	»
6	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = n\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$	»
7	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$	»
8	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	»
9	$R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{H}$	Пиридин + ацетон
10	$R^1 = \text{Br}, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	То же
11	$R^1 = \text{Br}, R^2 = o\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
12	$R^1 = \text{Br}, R^2 = m\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
13	$R^1 = \text{Br}, R^2 = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
14	$R^1 = \text{Br}, R^2 = n\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	» »
15	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{H}$	» »
16	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{CH}_3$	» »
17	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{CH}_3, R^4 = \text{CH}_3$	» »
18	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{H}$	Ацетон- D_6
19	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_3$	ДМСО- D_6
20	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = o\text{-FC}_6\text{H}_4, R^4 = \text{CH}_3$	То же
21	$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	» »
22	$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, R^3 = \text{O}, R^4 = \text{CH}_3$	Толуол- D_8 + ацетон
32	$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	Пиридин + ацетон

$\Delta G^*_{\text{с}}$, ккал/моль	ΔG^* , ккал/моль	ΔH^* , ккал/моль	ΔS^* , ккал/моль	Литература
15,2 ± 0,3		11,00 ± 0,3	-13,3 ± 0,9	[12]
17,8 ± 0,4	—	15,9 ± 0,4	-5,1 ± 1,0	[12]
17,9 ± 0,3	17,3 ± 0,1	15,5 ± 1,0	-5,8 ± 2,5	[10]
11,7 ± 1,4	—	10,9 ± 1,1	-3,4 ± 4,5	[12]
12,1 ± 0,3	12,4 ± 0,3	11,0 ± 1,5	-4,5 ± 4,0	[10]
18,3 ± 0,3	18,0 ± 0,2	15,3 ± 2,5	-9,0 ± 5,0	[10]
18,3 ± 0,3	17,8 ± 0,3	15,6 ± 3,0	-7,8 ± 4,0	[10]
19,2 ± 0,3	18,3 ± 0,2	15,5 ± 1,0	-9,3 ± 3,0	[10]
19,3 ± 0,3	19,0 ± 0,3	19,0 ± 4,0	0,0 ± 5,0	[10]
—	12,5	11,7 ± 0,4	-2,7 ± 1,6	[23]
—	10,3	8,1 ± 0,3	-7,5 ± 1,1	[23]
—	12,0	13,5 ± 0,2	-15,0 ± 0,9	[23]
—	11,8	10,3 ± 0,2	-5,1 ± 0,7	[23]
—	14,0	11,9 ± 0,5	-7,2 ± 0,8	[23]
—	13,6	11,0 ± 0,4	-8,8 ± 1,4	[23]
—	9,6	11,0 ± 0,5	4,6 ± 2,2	[3]
—	16,4	18,7 ± 0,8	7,5 ± 1,1	[3]
—	14,9	11,4 ± 0,2	-11,4 ± 0,5	[3]
10,3	10,4	9,5	-2	[26]
16,9	17,3	8,3	3	[26]
15,9	15,7	17,7	6	[26]
17,5	17,9	19,2	4	[26]
17,6	—	—	—	[27]
—	14,3	12,0 ± 0,2	-7,7 ± 0,6	

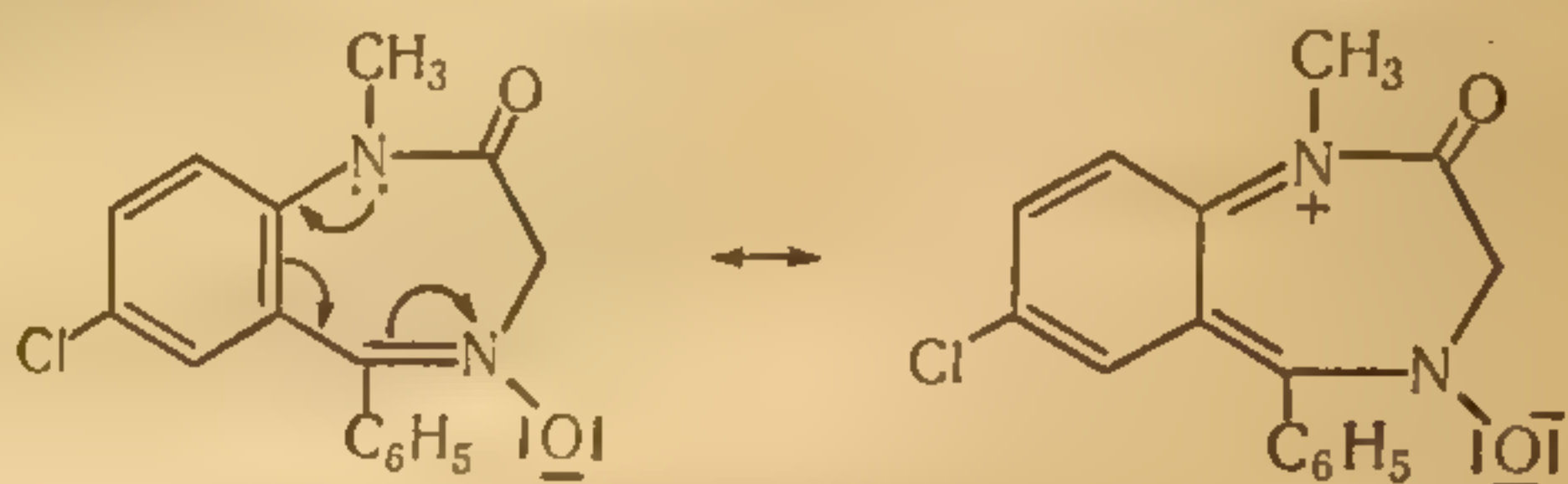
Номер соединения	Формула	Растворитель	ΔG°_c , ккал/моль	ΔG° , ккал/моль	ΔH° , ккал/моль	ΔS° , ккал/моль	Литература
24		Пиридин- D_6	14,4	$14,2 \pm 0,2$	$16,0 \pm 2,0$	$5,9 \pm 4,0$	[10]
25	 A = 	Толуол- D_8 + ацетон- D_6	17,7	—	—	—	[27]
26		Дейтерохлороформ	17,6	—	—	—	[29]
27		»	12,5	—	—	—	[29]
28		»	13,1	—	—	—	[28]
29		»	14,2	—	—	—	[28]
30		»	20,7	—	—	—	[29]
31		»	19,9	—	—	—	[29]

Номер соединения	Формула	Растворитель	
24		Пиридин- D_5	13,2
25	 <p>A =</p> 	Толуол- D_8 + + ацетон- D_6	17,7
26		Дейтерохлороформ	17,6
27		»	12,5
28		»	13,1
29		»	14,2
30		»	20,7
31		»	19,9

ΔG^*_c , ккал/моль	ΔG^* , ккал/моль	ΔH^* , ккал/моль	ΔS^* , ккал/моль	Литература
14,4	$14,2 \pm 0,2$	$16,0 \pm 2,0$	$5,9 \pm 4,0$	[10]
17,7	—	—	—	[27]
17,6	—	—	—	[29]
12,5	—	—	—	[29]
13,1	—	—	—	[28]
14,2	—	—	—	[28]
20,7	—	—	—	[29]
19,9	—	—	—	[29]

донорный (CH_3) и электроноакцепторный заместители (см. табл. 6, № 23 и 3) составляет 2,6 ккал/моль. Скорость инверсии соединения 3 существенно выше, а барьер инверсии ниже, чем в случае вещества 23. Однако четкие корреляции между барьером инверсии и электронной природой заместителя R^1 не получены.

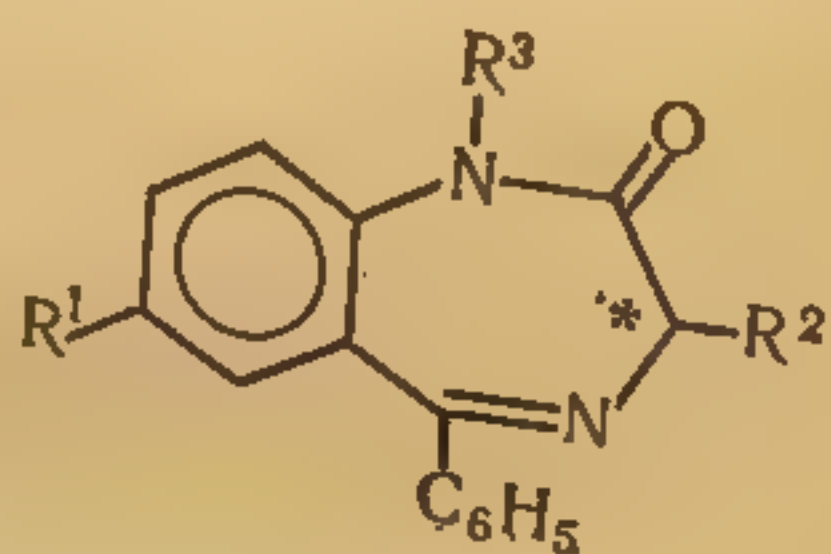
В спектре N-окиси диазепамы (см. табл. 6, № 22), снятом в дейтерохлороформе, наблюдается синглетный пик метиленовых протонов. На этом основании Зади [30] пришел к ошибочному выводу о том, что наличие N-оксидной группировки в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах приводит к ускорению инверсии вследствие стабилизации переходного состояния за счет мезомерии типа



На основании сказанного можно было бы ожидать аналогичной стабилизации переходного состояния хлордиазепоксида. Однако низкое значение величины ΔS^* хлордиазепоксида ($-13,3 \pm 9,9$ э. е.), по-видимому, указывает на уменьшение вероятности образования переходного состояния у данного производного по сравнению с другими соединениями 1,4-бенздиазепинового ряда [31]. Практически такой же, как у диазепамы, барьер инверсии найден для соединений 25 и 26 (см. табл. 6) [27]. Для веществ 28 и 29 барьеры инверсии ниже, а для веществ 30 и 31 — выше, чем для диазепамы [28, 29].

ХИРАЛЬНЫЕ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Синтез 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов из аминокетонов и производных оптически активных α -аминокислот протекает с сохранением конфигурации оптического центра. Этим методом получены хиральные 1,4-бенздиазепины с асимметрическим центром в положении 3 [1, 32—34]



где R^1 — галоген, нитро; R^2 — алкил, $n\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , CH_2 -индол, $\text{OSOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH}$; $\text{R}^3 = \text{H}$, CH_3 .

Оптически активные 1,4-бенздиазепины можно также синтезировать путем превращения рацемических 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов в диастереомеры с разделением последних [35—37].

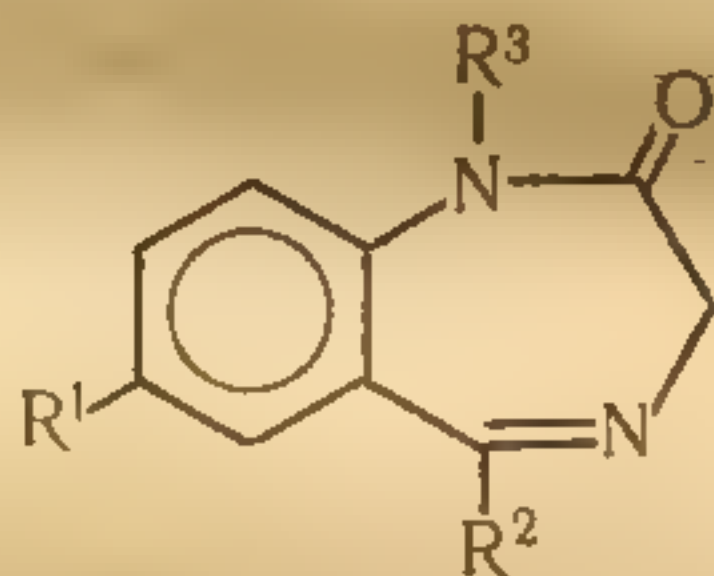
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина З. И., Клыгуль Т. А., Ряхин В. Ф.— Хим.-фармацевт. журн., 1974, 8, № 5, с. 13.
2. Yamamoto H., Inaba S., Wada H., Ogino S., Kishimoto F. Пат. 3806418 (США).— РЖ Химия, 1975, 60149П.
3. Möhler H., Okada T., Heith P., Ulrich J.— Life Sci., 1978, 22, p. 985.
4. Conrow K., Howden M., Davis D.— J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, p. 1929.
5. Anet F.— J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, p. 458.
6. Jensen F., Smith L.— J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, p. 956.
7. Kurland R., Rubin M., Wise W.— J. Chem. Phys., 1964, 40, p. 2426.
8. Oki M., Iwamura H., Hayakawa N.— Bull. Chem. Soc. Jap., 1964, 37, p. 1865.
9. Mannschreck A., Rissman G., Fögtle F., Wild D.— Chem. Ber., 1967, 100, S. 335.
10. Linscheid P., Lehn J.— Bull. Soc. chim. France, 1967, № 3, p. 992.
11. Nuhn P., Bley W.— Pharmazie, 1967, 22, S. 532.
12. Bley W., Nuhn P., Benndorf V.— Arch. Pharm., 1968, 301, S. 444.
13. Богатский А. В., Андронати С. А., Самитов Ю. Ю., Галатина А. И., Коновалов Е. В., Саенко Е. П., Соболева С. Г.— Химия гетероцикл. соединений, 1974, № 6, с. 838.
14. Коротенко Т. И., Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И., Старовойт И. А., Сидоров В. И., Галатин А. Ф.— Вопр. стереохимии, 1976, вып. 4, с. 135.
15. Karle J., Karle I.— J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, p. 804.
16. Szmuszkowicz J., Chidester C., Duchamp F., Mac-Kellar F., Slomp G.— Tetrahedron Lett., 1971, N 39, p. 3665.
17. Camerman A., Camerman N.— J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, p. 268.
18. Gilli G., Bertolasi V., Sagerdoti M., Borea P.— Acta crystallogr., 1977, 33, p. 2664.
19. Bandoli G., Clemente D.— J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt II, 1976, № 4, p. 413.
20. Sternbach L., Sancilio F., Blount J.— J. Med. Chem., 1974, 17, p. 374.
- 20a Galdecki Z., Glowka M., Kozłowska K., Werfel M.— Roczn. chem., 1976, 50, s. 226.
21. Карапетян А. А., Андрианов В. Г., Стручков Ю. Т., Богатский А. В., Андронати С. А., Коротенко Т. И.— Биоорг. химия, 1979, 5, № 11, с. 1684.
22. Alexander S.— J. Chem. Phys., 1962, 37, p. 967.
23. Богатский А. В., Андронати С. А., Коротенко Т. И., Якубовская Л. Н., Минкин В. И., Юрьева В. С., Ниворожкин Л. Е.— Вопр. стереохимии, 1977, вып. 6, с. 74.
24. Лейдлер К. Кинетика органических реакций.— М.: Мир, 1966.— 350 с.
25. Богатский А. В., Андронати С. А., Минкин В. И., Ниворожкин Л. Е., Юрьева В. С., Коротенко Т. И., Катренко Ю. С.— Вопр. стереохимии, 1978, вып. 7, с. 3.
26. Sarrazin M., Bourdeaux-Pontier M., Briand C.— Org. Magn. Resonance, 1975, 7, p. 88.
27. Raban M., Carlson E., Szmuszkowicz J., Slomp G., Chidester C., Duchamp D.— Tetrahedron Lett., 1975, N 2, p. 139.
28. Vogt B., Wade P., Puar M.— Tetrahedron Lett., 1976, N 23, p. 1931.
29. Wade P., Vogt B., Puar M.— Tetrahedron Lett., 1977, N 20, p. 1699.
30. Sadée W.— Arch. Pharm., 1969, 302, S. 769.
31. Андронати С. А.— Вопр. стереохимии, 1973, вып. 3, с. 3.

32. Sternbach L., Fryer R., Metlesics W., Sach G., Reeder E., Sausy G., Stempel A.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 3788.
33. Šunjić V., Kajfež F., Štormar I., Blažević N.— J. Heterocycl. Chem., 1973, 10, p. 591.
34. Šunjić V., Štormar M., Kajfež F., Rendić S., Kolbah D.— Acta pharm. jugosl., 1973, 23, p. 213.
35. Jommi G., Mauri F., Riva G. Пат. 1292474 (Великобритания).— РЖ Химия, 1973, 10Н364П.
36. Šunjić V., Kajfež F., Kolbah D., Blažević N.— Croat chem. acta, 1971, 43, p. 205.
37. Kisfaludy L., Röchriht J., Szporny L., Palosi E., Urögdi L, Пат. 160769 (ВНР).— РЖ Химия, 1974, 20Н458П.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Большинство 1,4-бенздиазепинов представляет собой бесцветные, хорошо кристаллизующиеся вещества. Температуры плавления незамещенных в положении 1 бенздиазепинов типа Ia



Ia - $R^3 = H$,

Ib - $R^3 = CH_3$

значительно выше соответствующих 1-метилпроизводных Ib, что объясняется [1, 2] ассоциацией молекул Ia за счет водородных связей, приводящей к образованию циклических димеров (см. также главу 4).

1,4-Бенздиазепины практически нерастворимы в воде. Растворяются в воде соли 1,4-бенздиазепинов, содержащие amino- или карбоксильную группу в качестве заместителей. В органических растворителях растворимость зависит от структуры. Вероятно, наиболее высокая растворимость 1,4-бенздиазепинов в апротонных полярных растворителях (диметилформамиде, диметилсульфоксиде и др.).

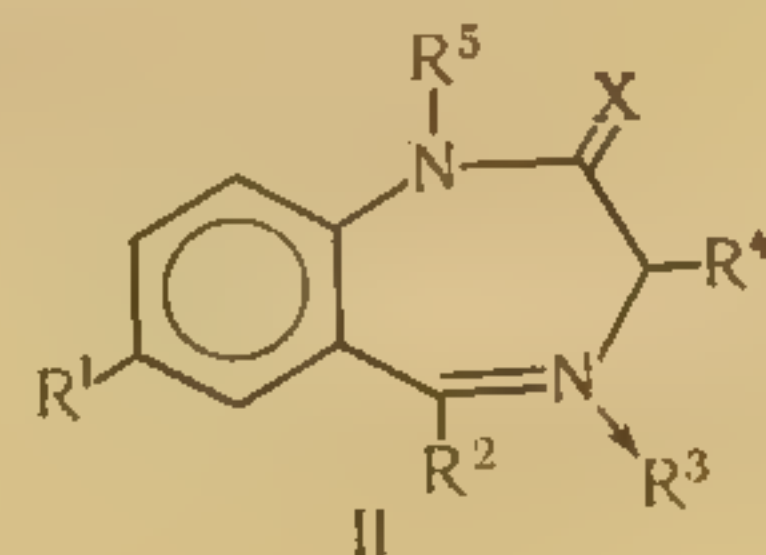
ДИПОЛЬНЫЕ МОМЕНТЫ

Методом CNDO/2 Блэр и Вебб [3] провели квантовохимические расчеты молекул 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. Они использовали координаты атомов, полученные для диазепана методом рентгеноструктурного анализа. При этом делалось допущение, что положение и природа заместителей существенно не влияют на геометрию основного скелета изученных бенздиазепинов. Вычисленные значения зарядов на атомах N_1 , C_2 , C_3 , N_4 , атоме кислорода карбонильной группы некоторых бенздиазепинов, а также дипольные моменты этих же веществ приведены в табл. 7. В ней представ-

Таблица 7. Заряды на атомах и дипольные моменты 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензди

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	qN ₁
N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2077
CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2086
H	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2097
Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2083
F	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2082
Br	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—
CN	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2090
CF ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2096
NO ₂	C ₆ H ₅	—	H	H	O	-0,2089
Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	O	-0,1733
Cl	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	—	H	CH ₃	O	-0,1725
H	H	—	H	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	CH ₃	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	C ₂ H ₅	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	OH	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	O	H	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	O	H	H	O	—
CH ₃	C ₆ H ₅	O	H	H	H	—
CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
H	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Br	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	H ₂	—

лены величины дипольных моментов соединений типа II



определенных по второму методу Дебая в бензоле и 1,4-диоксане [2,4]. Обращает на себя внимание значительное различие величин $\mu_{\text{эксп}}$ соединений II в бензоле и диоксане (диоксанный эффект), что связано с ассоциацией молекул II (при R⁵ = H) за счет водородных связей (см. главу 4). Полярность соединений II увеличивается при уменьшении электроотрицательности заместителя R¹, что не предполагалось, учитывая влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на распределение электронной плотности в молекулах органических веществ. Аналогично объясняется влияние других заместителей на дипольные моменты изученных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов.

азепинов

qC ₂	qC ₃	qN ₄	qO	$\mu_{\text{выч}}$ D	$\mu_{\text{эксп}}$ D		Литература
					Бензол	1,4-Диоксан	
+0,3487	+0,0162	-0,1645	-0,3462	5,0451	—	—	[3]
+0,3492	+0,0162	-0,1659	-0,3448	5,2840	4,18	5,44	[2-4]
+0,3491	+0,0161	-0,1652	-0,3431	5,1395	3,62	5,50	[2-4]
+0,3500	+0,0155	-0,1618	-0,3389	3,0260	2,66	4,78	[2-4]
+0,3489	+0,0156	-0,1598	-0,3414	3,6473	—	—	[3]
—	—	—	—	—	2,52	4,36	[2,4]
+0,3495	+0,0157	-0,1631	-0,3398	2,8067	—	—	[3]
+0,3497	+0,0153	-0,1604	-0,3368	2,6433	—	—	[3]
+0,3501	+0,0150	-0,1579	-0,3333	1,7571	—	3,30	[3,4]
+0,3452	+0,0124	-0,1612	-0,3382	2,8537	—	—	[3]
+0,3577	+0,0126	-0,1574	-0,3372	1,8904	—	—	[3]
—	—	—	—	—	3,72	—	[2]
—	—	—	—	—	2,75	—	[2]
—	—	—	—	—	3,21	—	[2]
—	—	—	—	—	3,10	—	[2]
—	—	—	—	—	2,17	—	[2]
—	—	—	—	—	3,14	4,62	[2,4]
—	—	—	—	—	—	4,91	[4]
—	—	—	—	—	—	6,70	[4]
—	—	—	—	—	—	6,35	[4]
—	—	—	—	—	—	5,85	[4]
—	—	—	—	—	—	5,36	[4]
—	—	—	—	—	—	4,95	[4]
—	—	—	—	—	3,88	—	[2]

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ

Коэффициенты распределения P в системе вода — несмешивающийся в ней растворитель биологически активных веществ в определенной степени характеризуют способность последних проникать через биомембраны. Данные характеристики в сочетании с некоторыми другими физико-химическими параметрами широко используются.

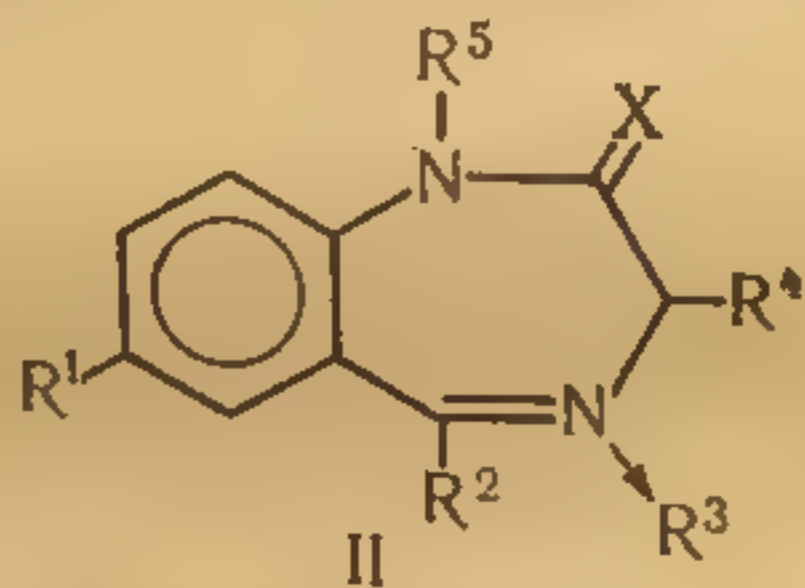
Таблица 8. Величина $\lg P$ 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов

Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	$\lg P$
1	H	C ₆ H ₅	—	H	2,28±0,01
2	CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	2,71±0,01
3	NH ₂	C ₆ H ₅	—	H	1,50±0,01
4	Cl	C ₆ H ₅	—	H	2,93±0,01
5	Br	C ₆ H ₅	—	H	3,11±0,01
6	NO ₂	C ₆ H ₅	—	H	2,16±0,01
7	CH ₃	C ₆ H ₅	O	H	1,13±0,01
8	Br	C ₆ H ₅	O	H	1,53±0,01
9	Br	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	—	H	3,30±0,01
10	Br	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	—	H	3,63±0,01
11	Br	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	—	H	3,78±0,01

Таблица 7. Заряды на атомах и дипольные моменты 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензди

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	μ_{N_1}
N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2077
CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2086
H	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2097
Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2083
F	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2082
Br	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—
CN	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2090
CF ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2096
NO ₂	C ₆ H ₅	—	H	H	O	—0,2089
Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	O	—0,1733
Cl	o-ClC ₆ H ₄	—	H	CH ₃	O	—0,1725
H	H	—	H	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	CH ₃	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	C ₂ H ₅	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	изо-C ₃ H ₇	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	—	OH	H	O	—
Cl	C ₆ H ₅	OO	H	H	O	—
H	C ₆ H ₅	OO	H	H	OH	—
CH ₃	C ₆ H ₅	O	H	H	S	—
CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
H	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Br	C ₆ H ₅	—	H	H	S	—
Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	H ₂	—

лены величины дипольных моментов соединений типа II



определенных по второму методу Дебая в бензоле и 1,4-диоксане [2,4]. Обращает на себя внимание значительное различие величин $\mu_{\text{эксп}}$ соединений II в бензоле и диоксане (диоксановый эффект), что связано с ассоциацией молекул II (при R⁵ = H) за счет водородных связей (см. главу 4). Полярность соединений II увеличивается при уменьшении электроотрицательности заместителя R¹, что и следовало ожидать, учитывая влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на распределение электронной плотности в молекулах органических веществ. Аналогично объясняется влияние других заместителей на дипольные моменты изученных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов.

азелинов

q_{C_2}	q_{C_3}	q_{N_4}	q_O	$\mu_{выч}, D$	$\mu_{эксп}, D$		Литера- тура
					Бензол	1,4- Диоксан	
+0,3487	+0,0162	-0,1645	-0,3462	5,0451	—	—	[3]
+0,3492	+0,0162	-0,1659	-0,3448	5,2840	4,18	5,44	[2—4]
+0,3491	+0,0161	-0,1652	-0,3431	5,1395	3,62	5,50	[2—4]
+0,3500	+0,0155	-0,1618	-0,3389	3,0260	2,66	4,78	[2—4]
+0,3489	+0,0156	-0,1598	-0,3414	3,6473	—	—	[3]
—	—	—	—	—	2,52	4,36	[2,4]
+0,3495	+0,0157	-0,1631	-0,3398	2,8067	—	—	[3]
+0,3497	+0,0153	-0,1604	-0,3368	2,6433	—	—	[3]
+0,3501	+0,0150	-0,1579	-0,3333	1,7571	—	3,30	[3,4]
+0,3452	+0,0124	-0,1612	-0,3382	2,8537	—	—	[3]
+0,3577	+0,0126	-0,1574	-0,3372	1,8904	—	—	[3]
—	—	—	—	—	3,72	—	[2]
—	—	—	—	—	2,75	—	[2]
—	—	—	—	—	3,21	—	[2]
—	—	—	—	—	3,10	—	[2]
—	—	—	—	—	2,17	—	[2]
—	—	—	—	—	3,14	4,62	[2,4]
—	—	—	—	—	—	4,91	[4]
—	—	—	—	—	—	6,70	[4]
—	—	—	—	—	—	6,35	[4]
—	—	—	—	—	—	5,85	[4]
—	—	—	—	—	—	5,36	[4]
—	—	—	—	—	—	4,95	[4]
—	—	—	—	—	3,88	—	[2]

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ

Коэффициенты распределения P в системе вода — несмешивающийся в ней растворитель биологически активных веществ в определенной степени характеризуют способность последних проникать через биомембраны. Данные характеристики в сочетании с некоторыми другими физико-химическими параметрами широко использу-

Таблица 8. Величина $\lg P$ 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов

Номер соединения	R^1	R^2	R^3	R^4	$\lg P$
1	H	C_6H_5	—	H	$2,28 \pm 0,01$
2	CH_3	C_6H_5	—	H	$2,71 \pm 0,01$
3	NH_2	C_6H_5	—	H	$1,50 \pm 0,01$
4	Cl	C_6H_5	—	H	$2,93 \pm 0,01$
5	Br	C_6H_5	—	H	$3,11 \pm 0,01$
6	NO_2	C_6H_5	—	H	$2,16 \pm 0,01$
7	CH_3	C_6H_5	O	H	$1,13 \pm 0,01$
8	Br	C_6H_5	O	H	$1,53 \pm 0,01$
9	Br	$o-ClC_6H_4$	—	H	$3,30 \pm 0,01$
10	Br	$m-ClC_6H_4$	—	H	$3,63 \pm 0,01$
11	Br	$n-ClC_6H_4$	—	H	$3,78 \pm 0,01$

Продолжение табл. 8

Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	lg P
12	Cl	C ₆ H ₅	—	OH	2,24±0,01
13	Br	C ₆ H ₅	—	OCOCH ₃	2,76±0,01
14	Cl	C ₆ H ₅	—	OCOCH ₃	2,60±0,01
15	Cl	C ₆ H ₅	—	CH ₃	3,25±0,01
16	Cl	C ₆ H ₅	—	C ₂ H ₅	3,68±0,01
17	Cl	C ₆ H ₅	—	C ₃ H ₇	4,14±0,01
18	Cl	C ₆ H ₅	—	изо-C ₃ H ₇	4,00±0,01
19	Br	C ₆ H ₅	—	C ₂ H ₅	3,79±0,01
20	Br	C ₆ H ₅	—	изо-C ₃ H ₇	4,18
21	Br	o-ClC ₆ H ₄	—	OH	2,54±0,01
22	Cl	o-ClC ₆ H ₄	—	OH	2,38 *
23	Cl	C ₆ H ₅	O	H	1,36 *
24	NO ₂	o-ClC ₆ H ₄	—	H	2,41 *

* Величины lg P вычислены по аддитивной схеме с использованием значений π (см. табл. 9).

Таблица 9. Константы л радикалов и групп

Радикал или группа	π	Радикал или группа	π
CH ₃ (в положении 7)	0,42±0,01	o-Cl	0,19
CH ₃ (в положении 3)	0,32	Br	0,81±0,02
C ₂ H ₅	0,71±0,04	NO ₂	—0,12
C ₃ H ₇	1,21	COCH ₃	—0,34±0,01
изо-C ₃ H ₇	1,07±0,01	OH	—0,73
CH ₂	0,39±0,01	O _{N→O}	—1,58
Cl	0,63±0,01	NH ₂	—0,74

Таблица 10. Полосы поглощения некоторых структурных фрагментов производ

Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Волновые	
						C=O	
1	Cl	H	H	—	O	1694	
2	Cl	H	H	O	O	1696	
3	Cl	CH ₃	H	—	O	1694	
4	Cl	CH ₃	H	—	H ₂	—	
5	Cl	H	CH ₃	—	O	1691	
6	Cl	H	C ₂ H ₅	—	O	1691	
7	Cl	H	H	—	—	—	

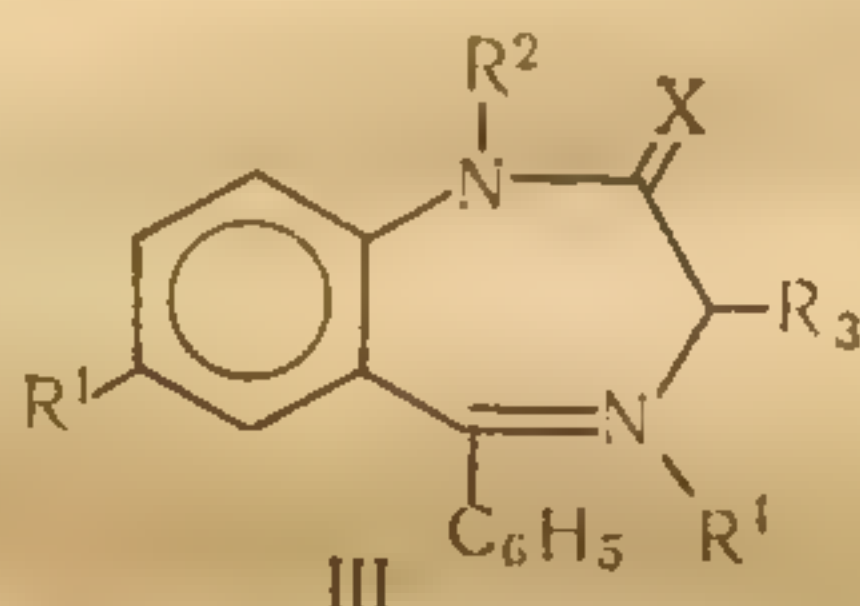
Примечание. Спектры соединений 1, 3—7 сняты в четыреххлористом углеводе, а соеди

ются в настоящее время для установления связи между структурой и биологической активностью веществ и для математического прогнозирования активности новых соединений (см. главу 9).

Коэффициенты распределения 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов в системе *n*-октанол—фосфатный буфер (рН 7,4) определялись в работах [5—7] (табл. 8). Для аддитивного расчета значений $\lg P$ новых производных данного ряда найдены константы π некоторых групп и радикалов (табл. 9) [5]. При аддитивном расчете величин $\lg P$ лоразепама, демоксепама и кланазепама (см. табл. 8, № 22—24) получены величины, весьма близкие к экспериментальным [7].

ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ

Наиболее подробно изучены ИК-спектры 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов. Легко интерпретируемые спектры получаются при работе с растворами в четыреххлористом углероде. Однако низкая растворимость в нем многих бенздиазепинов не всегда позволяет получать такие спектры. Спектры кристаллических образцов 1,4-бенздиазепинов, как правило, сложнее вследствие межмолекулярных взаимодействий. В них достоверное отнесение можно сделать только для некоторых характеристических полос. Основные спектральные характеристики 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов описаны в работе [8]. В табл. 10 представлены полосы поглощения структурных фрагментов веществ типа III



ных 1,2-дигидро 3Н-1,4-бенздиазепинов

числа валентных колебаний, см ⁻¹						NH
C=N	C=C	C—H				
		бензольных колец	CH ₂	CH ₃		
1612	1475—1445	3090, 3035	2937, 2856	—	3401, 3333, 3174	
1599	1570—1442	3070, 3030	—	—	3393	
1612	1467—1445	3084, 3030	2921, 2885	2988, 2955	—	
1618	1480—1445	3080—3030	2900—2810	2980, 2950	—	
1612	1468—1445	3018—3040	—	2928, 2980	3388, 3328, 3180	
1612	1465—1443	3093—3045	2873	2960, 2950	3388, 3322, 3150	
1613	1462	3070—3010	2940—2860	—	3362, 3127	

ления 2 — в хлороформе.

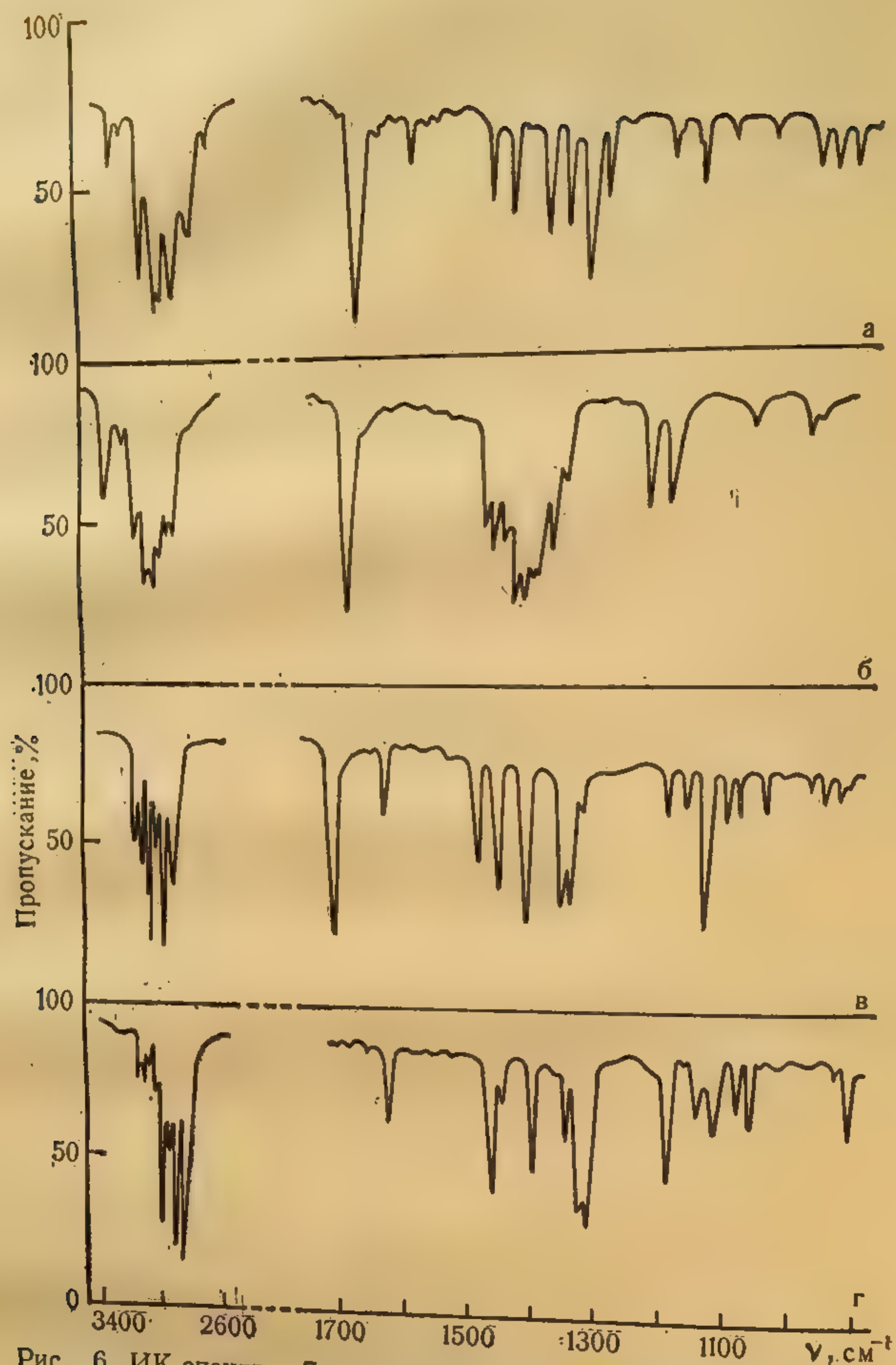
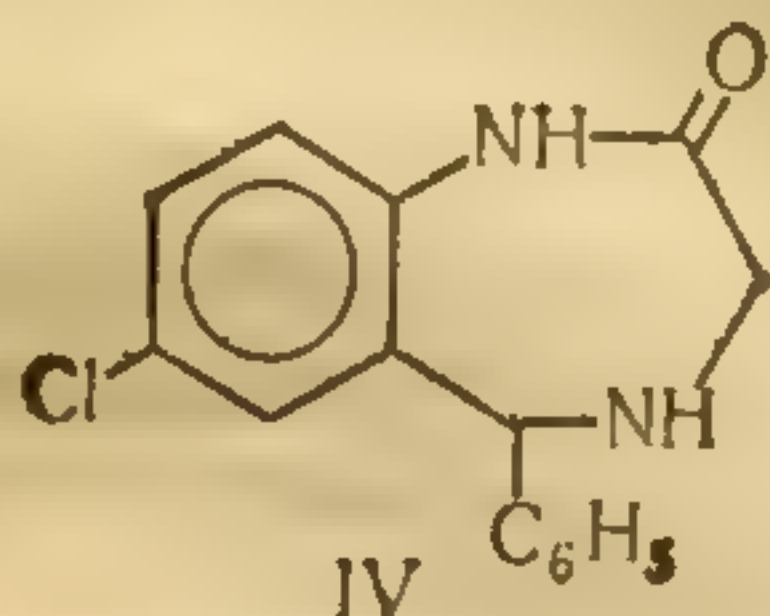


Рис. 6. ИК-спектры 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (а), 7-хлор-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидробенздиазепин-2-она (б), 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (в) и 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина (г) в четыреххлористом углероде.

длина
1690—17
Интерес
не сказа
В то же
III (с-с)
смещает
роотрица
В спек
свободн
(в обла
группы.
интенсив
мерении
вательно,
цикличес
подтверж
Интер
ществ II
C—N тр
IV (см. р
Серия
ятно, отв
ных коле
внешне
бенздиаз
ния связ
УЛЬТРАФИ
В элект
обычно
215, 220
бужд

Спектры этих соединений содержат полосу поглощения двойной связи $C_5 = N_4$ в области $1600—1620\text{ см}^{-1}$. Правильность отнесения этой полосы подтверждается ее отсутствием в спектре тетрагидробенздиазепинона IV [8, 9] (рис. 6):



Наиболее интенсивная полоса поглощения в спектрах 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, располагающаяся в области $1690—1700\text{ см}^{-1}$, соответствует валентным колебаниям связи $C=O$. Интересно отметить, что на положении этой полосы практически не сказывается природа заместителя R^1 в соединениях III ($X=O$). В то же время в спектрах кристаллических образцов соединений III (взвесь в нуйоле) такое влияние проявляется: данная полоса смещается в сторону больших волновых чисел с увеличением электроотрицательности заместителя R^1 [10].

В спектрах веществ III ($R^2=H$) наблюдаются полосы поглощения свободной и связанной NH -групп. Наиболее интенсивная из полос (в области около 3180 см^{-1}) отвечает колебаниям связи амидной группы, имеющей *S-цис*-конфигурацию. Поскольку интегральная интенсивность этой полосы не меняется при разбавлении и при измерении величин μ наблюдается «диоксанный эффект» [2], следовательно, полоса при 3180 см^{-1} характеризует колебания NH -групп циклически димеризованных молекул веществ III. Такой вывод подтвержден рентгеноструктурным методом (см. главу 4).

Интенсивная полоса в области около 1320 см^{-1} в спектрах веществ III может быть отнесена к валентным колебаниям связи $C-N$ третичного амина [11]. В спектре тетрагидробенздиазепинона IV (см. рис. 6) эта полоса отсутствует.

Серия полос в интервале волновых чисел $1300—900\text{ см}^{-1}$, вероятно, отвечает деформационным колебаниям связей $C-H$ бензольных колец ($1300—1000\text{ см}^{-1}$ — плоскостные колебания, $1000—900$ — внеплоскостные колебания). В спектрах 4-окисей 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов присутствует интенсивная полоса поглощения связи $N \rightarrow O$ при 1280 см^{-1} .

УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ СПЕКТРЫ

В электронных спектрах 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов обычно имеется три полосы поглощения с максимумами при 200—215, 220—240 и 290—330 нм. Две первые полосы соответствуют возбуждению ароматических хромофоров. Третью — длинноволно-

вую — полосу относят к азометиновой связи, сопряженной с бензо- группой [12], что подтверждается отсутствием данной полосы в УФ-спектре соединения IV [9].

СПЕКТРЫ ПМР

Спектры ПМР производных 1,4-бенздиазепина рассматривались в связи с изучением стереохимии соединений данного класса (см. главу 4). Наиболее подробно исследованы спектры ПМР 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов [13—19]. В спектрах этих соединений имеется мультиплетный сигнал ароматических протонов в области 7,30—8,00 м. д. (см. рис. 4). В работах [16, 19] отдельные пики мультиплета отнесены к конкретным протонам ароматических колец.

Резонанс протона амидной группы в соединениях типа II ($R^5 = H$) весьма чувствителен к температуре. Химический сдвиг этого протона меняется на 10 м. д. при изменении температуры на 100°, смещаясь в сильные поля при нагревании [14]. В табл. 11 приведены значения химических сдвигов протонов, связанных с ато-

Таблица 11. Химические сдвиги метильных, метиленовых и метиновых

Номер соединения	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	X
1	NO ₂	CH ₃	—	H	H	O
2	NO ₂	CH ₃	—	H	CH ₃	O
3	Cl	C ₆ H ₅	O	H	H	O
4	Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	O
5	Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	O
6	Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	H ₂
7	Cl	C ₆ H ₅	—	CH ₃	H	O
8	Cl	C ₆ H ₅	—	C ₂ H ₅	H	O
9	Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	S
10	H	C ₆ H ₅	—	H	H	O
11	Br	C ₆ H ₅	—	H	H	O
12	NO ₂	C ₆ H ₅	—	H	H	O
13	Cl	C ₆ H ₅	—	изо-C ₃ H ₇	H	O
14	CH ₃	C ₆ H ₅	—	H	H	O
4	Cl	C ₆ H ₅	O	H	H	O
4	Cl	C ₆ H ₅	O	H	H	H
6	Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	H
6	Cl	C ₆ H ₅	—	H	CH ₃	O
11	Br	C ₆ H ₅	—	H	H	S
9	Cl	C ₆ H ₅	—	H	H	O
15	Br	o-ClC ₆ H ₄	—	H	H	O
16	Br	o-BrC ₆ H ₄	—	H	H	O
17	Br	m-BrC ₆ H ₄	—	H	H	O
18	Br	p-BrC ₆ H ₄	—	H	H	O

мом C³, а также протонов заместителей у атомов N¹ и C³ веществ II. Химические сдвиги протонов веществ II в ряде случаев заметно отличаются при записи спектров в различных растворителях (например, сигналы метильных и метиленовых протонов соединений в дейтерированных диметилсульфоксиде, пиридине и уксусной кислоте) [8].

На химический сдвиг протонов метиленовой группы оказывает определенное влияние и природа заместителя R¹. Электроакцепторные заместители смещают сигнал метиленовых протонов в область слабых полей. Наибольшее влияние на величину химического сдвига метиленовых протонов соединений II ($R^4 = H$) оказывает замещение у соседних с метиленовой группой атомов. Так, замещение атома кислорода в соединениях II ($X = O$) на атом серы, а также введение семиполярного кислородного атома в положение N⁴ приводит к увеличению химического сдвига приблизительно на 0,4 м. д.

Замещение атома водорода в соединениях II ($R^4 = R^5 = H$) на алкильный или ацильный радикалы приводит к расщеплению (при комнатной температуре) синглетного сигнала метиленовых

протонов 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов

Растворитель	δ, м.д.			Литература
	CH ₃	CH ₂	CH	
DMCO-D ₆	2,4	3,9	—	[19]
DMCO-D ₆	2,4	3,8	—	[19]
DMCO-D ₆	—	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,9	—	[8]
DMCO-D ₆	3,5	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	2,9	3,8	—	[8]
DMCO-D ₆	1,8	—	3,8	[8]
DMCO-D ₆	1,2	2,3	3,6	[8]
DMCO-D ₆	—	4,8	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,3	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,5	—	[8]
DMCO-D ₆	1,23	—	3,7	[8]
C ₅ D ₅	—	4,3	—	[8]
CD ₃ COOD	—	4,6	—	[8]
C ₅ D ₅ N	—	4,6	—	[8]
CD ₃ COOD	2,27	3,1	—	[8]
C ₅ D ₅ N	3,0	4,0	—	[8]
C ₅ D ₅ N	—	4,0	—	[8]
C ₅ H ₅ N—CD ₃ CCD ₃ (9:1)	—	4,6	—	[8]
C ₅ H ₅ N—CD ₃ C—CD ₃	—	4,4	—	[18]
 O	—	4,4	—	[18]
C ₅ H ₅ N—CD ₃ C—CD ₃	—	4,4	—	[18]
 O	—	4,4	—	[18]
(9:1) C ₅ H ₅ N—CD ₃ COCOD ₃	—	4,5	—	[18]

вую — полосу относят к азометиновой связи, сопряженной с бензо- группой [12], что подтверждается отсутствием данной полосы ■ УФ-спектре соединения IV [9].

СПЕКТРЫ ПМР

Спектры ПМР производных 1,4-бенздиазепина рассматривались в связи с изучением стереохимии соединений данного класса (см. главу 4). Наиболее подробно исследованы спектры ПМР 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов [13—19]. В спектрах этих соединений имеется мультиплетный сигнал ароматических протонов в области 7,30—8,00 м. д. (см. рис. 4). В работах [16, 19] отдельные пики мультиплета отнесены к конкретным протонам ароматических колец.

Резонанс протона амидной группы в соединениях типа II ($R^5 = H$) весьма чувствителен к температуре. Химический сдвиг этого протона меняется на 10 м. д. при изменении температуры на 100° , смещаясь в сильные поля при нагревании [14]. В табл. 11 приведены значения химических сдвигов протонов, связанных с ато-

Таблица 11. Химические сдвиги метильных, метиленовых и метиновых

Номер соединения	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	X
1	NO_2	CH_3	—	H	H	O
2	NO_2	CH_3	—	H	CH_3	O
3	Cl	C_6H_5	O	H	H	O
4	Cl	C_6H_5	—	H	CH_3	O
5	Cl	C_6H_5	—	H	CH_3	O
6	Cl	C_6H_5	—	H	CH_3	H_2
7	Cl	C_6H_5	—	CH_3	H	O
8	Cl	C_6H_5	—	C_2H_5	H	O
9	Cl	C_6H_5	—	H	H	S
10	H	C_6H_5	—	H	H	O
11	Br	C_6H_5	—	H	H	O
12	NO_2	C_6H_5	—	H	H	O
13	Cl	C_6H_5	—	изо- C_3H_7	H	O
14	CH_3	C_6H_5	—	H	H	O
4	Cl	C_6H_5	O	H	H	O
4	Cl	C_6H_5	O	H	H	O
6	Cl	C_6H_5	—	H	CH_3	H_2
6	Cl	C_6H_5	—	H	CH_3	H_2
11	Br	C_6H_5	—	H	H	O
9	Cl	C_6H_5	—	H	H	S
15	Br	$o-ClC_6H_4$	—	H	H	O
16	Br	$o-BrC_6H_4$	—	H	H	O
17	Br	$m-BrC_6H_4$	—	H	H	O
18	Br	$n-BrC_6H_4$	—	H	H	O

мом C^3 , а также протонов заместителей у атомов N^1 и C^3 веществ II. Химические сдвиги протонов веществ II в ряде случаев заметно отличаются при записи спектров в различных растворителях (например, сигналы метильных и метиленовых протонов соединений в дейтерированных диметилсульфоксиде, пиридине и уксусной кислоте) [8].

На химический сдвиг протонов метиленовой группы оказывает определенное влияние и природа заместителя R^1 . Электроакцепторные заместители смещают сигнал метиленовых протонов в область слабых полей. Наибольшее влияние на величину химического сдвига метиленовых протонов соединений II ($R^4 = H$) оказывает замещение у соседних с метиленовой группой атомов. Так, замещение атома кислорода в соединениях II ($X = O$) на атом серы, а также введение семиполярного кислородного атома в положение N^4 приводит к увеличению химического сдвига приблизительно на 0,4 м. д.

Замещение атома водорода в соединениях II ($R^4 = R^5 = H$) на алкильный или ацильный радикалы приводит к расщеплению (при комнатной температуре) синглетного сигнала метиленовых

протонов 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов

Растворитель	δ, м.д.			Литература
	CH ₃	CH ₂	CH	
DMCO-D ₆	2,4	3,9	—	[19]
DMCO-D ₆	2,4	3,8	—	[19]
DMCO-D ₆	—	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,9	—	[8]
DMCO-D ₆	3,5	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	2,9	3,8	—	[8]
DMCO-D ₆	1,8	—	3,8	[8]
DMCO-D ₆	1,2	2,3	3,6	[8]
DMCO-D ₆	—	4,8	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,3	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,4	—	[8]
DMCO-D ₆	—	4,5	—	[8]
DMCO-D ₆	1,23	—	3,7	[8]
DMCO-D ₆	—	4,3	—	[8]
C ₅ D ₅	—	4,6	—	[8]
CD ₃ COOD	—	4,6	—	[8]
C ₅ D ₅ N	2,27	3,1	—	
CD ₃ COOD	3,0	4,0	—	[8]
C ₅ D ₅ N	—	4,0	—	[8]
C ₅ D ₅ N	—	4,6	—	[8]
C ₅ H ₅ N—CD ₃ CCD ₃ (9:1)	—	4,4	—	[18]
C ₅ H ₅ N—CD ₃ C—CD ₃	—	4,4	—	[18]
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_5\text{H}_5\text{N}—\text{CD}_3\text{C}—\text{CD}_3 \end{array}$	—	4,4	—	[18]
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_5\text{H}_5\text{N}—\text{CD}_3\text{C}—\text{O} \\ (9:1) \end{array}$	—	4,5	—	[18]

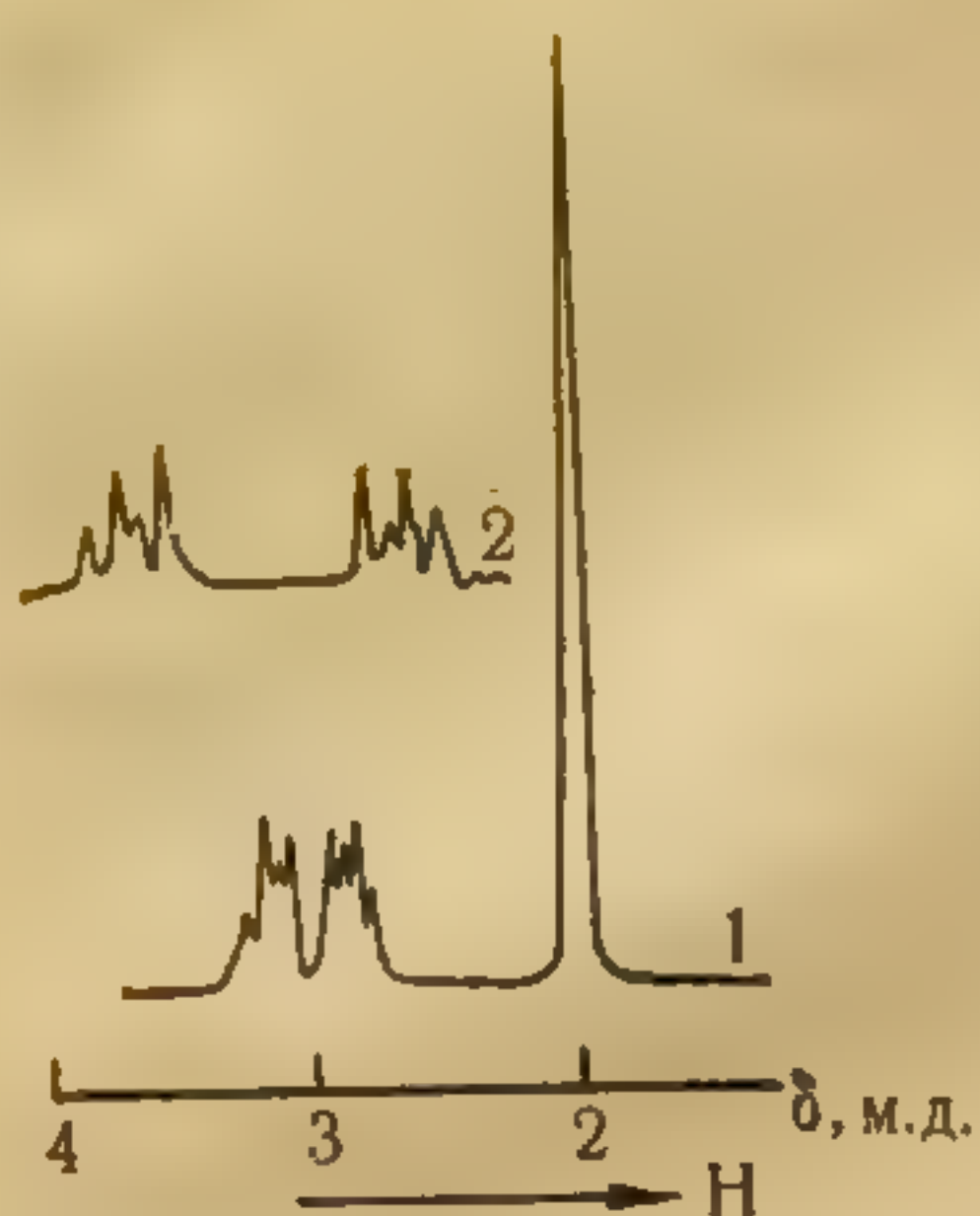


Рис. 7. Спектры ПМР медазепама:
а — 60; б — 100 МГц.

протонов на квадруплет [17], что объясняется заторможенностью инверсии гетерокольца (см. главу 4). В спектре ПМР вещества 6 (см. табл. 11, рис. 7) наибольший интерес вызывают сигналы протонов двух метиленовых групп кольца в области 2,80—3,30 м. д. Эти протоны образуют спиновую систему $AA'BB'$ и резонируют в виде двух мультиплетов, из которых в больших полях проявляется, очевидно, сигнал протонов $2-CH_2-$, а в меньших полях — $3-CH_2-$ групп, что согласуется с большей основностью атома N^4 по сравнению с атомом N^1 . Характер спектра данного вещества также свидетельствует о затрудненной при комнатной температуре инверсии его гетерокольца.

МАСС-СПЕКТРЫ

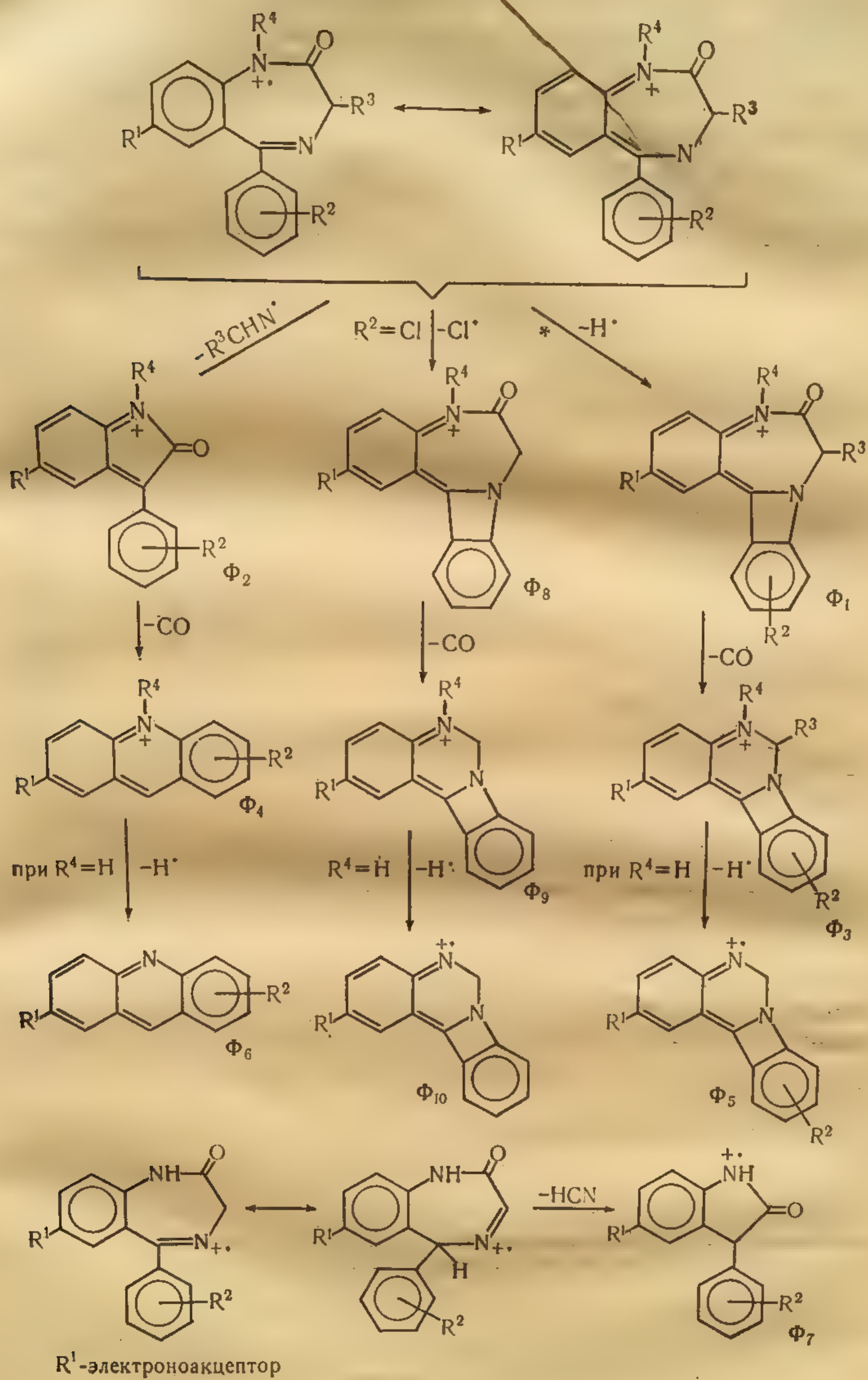
Значение метода масс-спектрометрии в химии биологически активных веществ, в том числе транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда, далеко не ограничивается доказательством структуры новых соединений. Особую ценность метод приобретает в исследованиях биотрансформации (метаболизма) препаратов, что обусловлено информативностью масс-спектров и высокой чувствительностью современных масс-спектрометров (см. главу 7). Естественно, что для эффективного использования данного метода при анализе веществ или смесей веществ, выделенных из организма человека или животного, важно знать основные пути фрагментации соединений под электронным ударом.

Изучению масс-спектров производных 1,4-бенздиазепина посвящены работы [20—24]. Основные пути распада 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов под электронным ударом представлены на схеме 6.

Элиминирование водорода от молекулярного ион-радикала происходит в основном (примерно на 70%) из орто-положения арильного заместителя у атома C^5 [22]. Отщепление радикала H_2CN от молекулярного ион-радикала приводит к ионам Φ_2 , дающим в спектрах весьма интенсивные пики. В случае когда $R^3 \neq H$, наблюдается элиминирование радикала R^3HCN . Дальнейший распад ионов Φ_1 и Φ_2 сопровождается отщеплением окиси углерода и атома водорода. Элиминирование молекулярными ионами молекулы HCN имеет место при фрагментации бенздиазепинов с электроноакцепторными заместителями в положении 7 [22].

Несмотря на то что 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионы весьма близки по структуре, в характере их фрагментации под электронным ударом имеются

Схема 6



существенные различия [23]. Характерные для бенздиазепинтионов пути распада заключаются в элиминировании молекулярным ион-радикалом атома водорода, потере радикала $\cdot\text{SH}$ молекулярными и $[\text{M}-\text{H}]^+$ -ионами, отщеплении HCN . Особенности распада бенздиазепинтионов, очевидно, связаны с лактам-лактимной таутомерией молекулярных ионов [23].

Особенностью распада 5-(галогено)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов является элиминирование радикала галогена молекулярными ион-радикалами, приводящее к образованию ионов

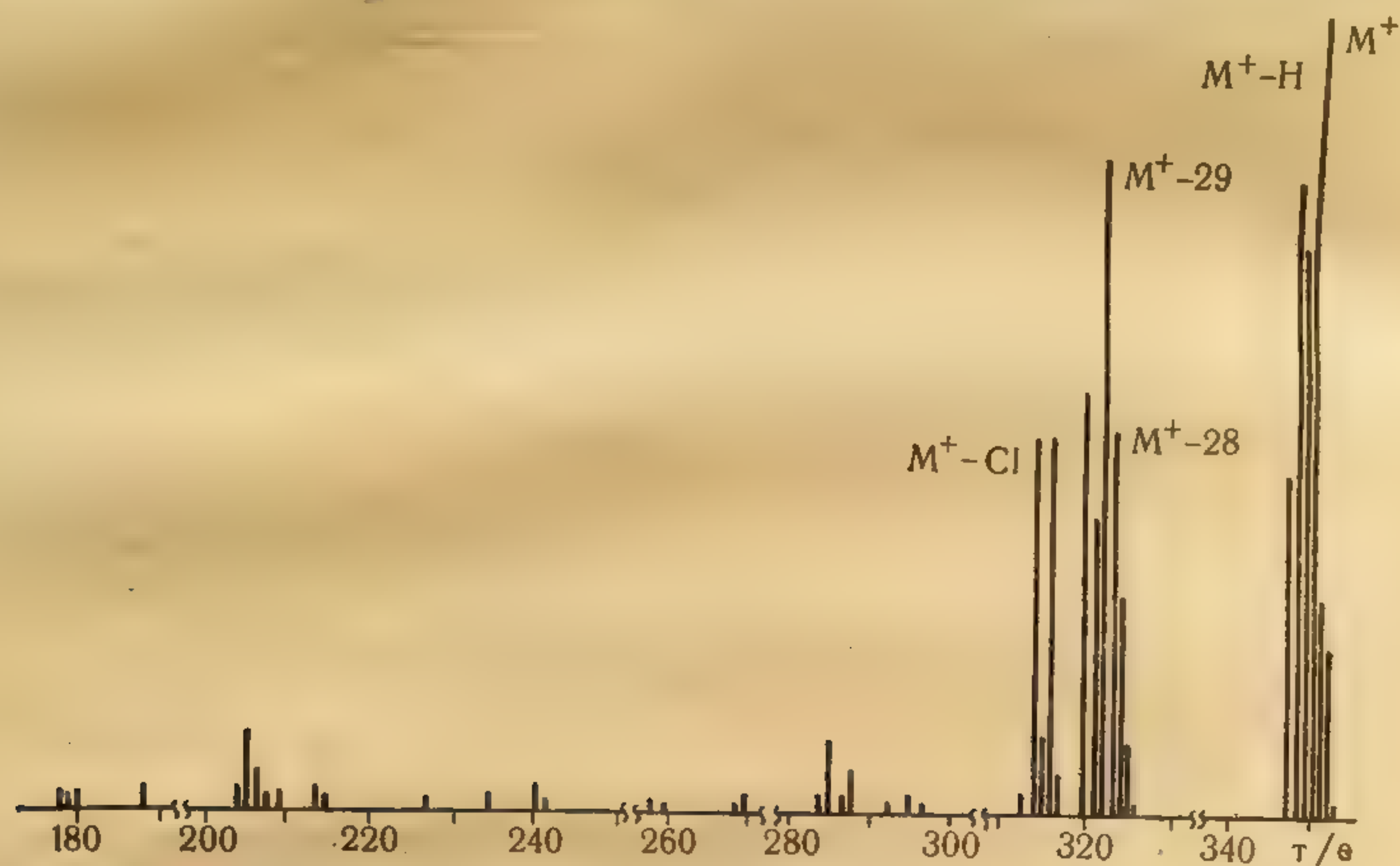


Рис. 8. Масс-спектр феназелама.

Φ_8 , Φ_9 , Φ_{10} наряду с обычными для бенздиазепинонов ионами, сохраняющими атомы галогенов в фенильном ядре (рис. 8).

Следует отметить, что величина W_m иона Φ_8 значительно больше при орто-расположении атома галогена, чем для мета-изомеров [6]. Так, в спектре 7-хлор-5-(о-бром)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она пик $[\text{M}-\text{Br}]^+$ наиболее интенсивный (100%). В случае мета-изомера интенсивность пика $[\text{M}-\text{Br}]^+$ составляет всего 20%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатский А. В., Андронати С. А., Самитов Ю. Ю., Галатина А. И., Ковалов Е. В., Саенко Е. П., Соболева С. Г.— Химия гетероцикл. соединений, 1974, N 4, с. 838.
2. Коротенко Т. И., Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И., Старовойт И. А., Сидоров В. И., Галатин А. Ф.— Вопр. стереохимии, 1976, вып. 5, с. 135.
3. Blair T., Webb G.— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 1206.
4. Богатский А. В., Вихляев Ю. И., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И.— Химия гетероцикл. соединений, 1973, № 7, с. 1558.
5. Смутьский С. П., Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина З. И.— Докл. АН СССР, 1977, 235, с. 369.

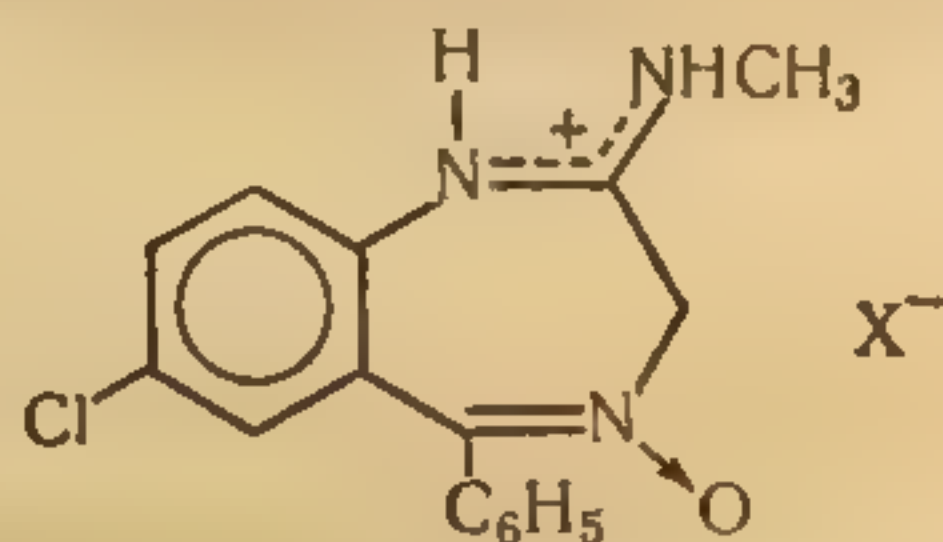
6. Müller W., Wollert U.— Arch. Exp. Pharmacol., 1973, 278, S. 301.
7. Якубовская Л. Н. Синтез, строение и свойства 7-галлоидо-5-(замещенный фенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и родственных гетеросистем: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Одесса, 1977.— 16 с.
8. Богатский А. В., Андронати С. А., Самитов Ю. Ю., Галатина А. И., Коновалов Е. В., Саенко Е. П., Соболева С. Г.— Химия гетероцикл. соединений, 1974, № 6, с. 838.
9. Андронати С. А., Богатский А. В., Гультияй В. П., Клыгуль Т. А., Смольский С. П., Вихляев Ю. И.— Физиологически актив. вещества, 1975, вып. 7, с. 75.
10. Богатский А. В., Андронати С. А.— Журн. общ. химии, 1969, 39, с. 443.
11. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул.— М.: Изд-во иностр. лит., 1963.— 590 с.
12. Bell S., Childress S.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 1691.
13. Linscheid P., Lehn J.— Bull. Soc. chim. France, 1967, N 3, p. 992.
14. Bley W., Nuhn P., Benndorf G.— Arch. Pharm., 1968, 301, S. 444.
15. Sadee W.— Arch Pharm., 1969, 302, S. 769.
16. Sarrazin M., Bourdeaux-Pontier M., Briand C., Vincent E.— Org. Magn. Reson., 1975, 7, p. 89.
17. Богатский А. В., Андронати С. А., Егоров Ю. П., Галатина А. И., Старовойт И. А., Коротенко Т. И., Коновалов Е. В., Жилина З. И.— В кн.: Применение конформационного анализа в синтезе новых органических веществ: Материалы Респ. конф. по динам. стереохимии и конформац. анализу. Одесса, 1975, с. 151.
18. Богатский А. В., Андронати С. А., Коротенко Т. И., Якубовская Л. Н., Минкин В. И., Юрьева В. С., Ниворожкин Л. Е.— Вopr. стереохимии, 1977, вып. 6, с. 74.
19. Богатский А. В., Андронати С. А., Минкин В. И., Пиворожкин Л. Е., Юрьева В. С., Коротенко Т. И., Катренко Ю. С.— Вopr. стереохимии, 1978, вып. 7, с. 3.
20. Sadee W.— J. Med. Chem., 1970, 13, p. 475.
21. Шарбатян П. А., Терентьев П. Б., Андронати С. А., Богатский А. В.— В кн.: Тез. докл. II Всесоюз. конф. по масс-спектрометрии. Л., 1974, с. 81.
22. Шарбатян П. А. Масс-спектрометрическое исследование бенздиазепинов и их производных: Автореф. дис. канд. хим. наук.— М., 1975.— 30 с.
23. Шарбатян П. А., Терентьев П. Б., Андронати С. А., Богатский А. В., Жилина З. И.— Химия гетероцикл. соединений, 1976, № 10, с. 1412.
24. Шарбатян П. А., Терентьев П. Б., Андронати С. А., Богатский А. В., Жилина З. И.— Химия гетероцикл. соединений, 1976, № 12, с. 1690.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Имеется довольно обширная информация о химических свойствах 1,4-бенздиазепинов. Особенно детально изучены свойства 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов, что, по-видимому, объясняется их наибольшим практическим значением. В ходе исследования химических превращений 1,4-бенздиазепинов установлены многие интересные аспекты их реакционной способности, склонность к различного рода перегруппировкам и изомеризациям. В настоящей главе освещены в основном те химические свойства 1,4-бенздиазепинов, которые характерны для 1,4-бенздиазепинового ядра. Превращениям, затрагивающим лишь боковые цепи, уделяется меньше внимания.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

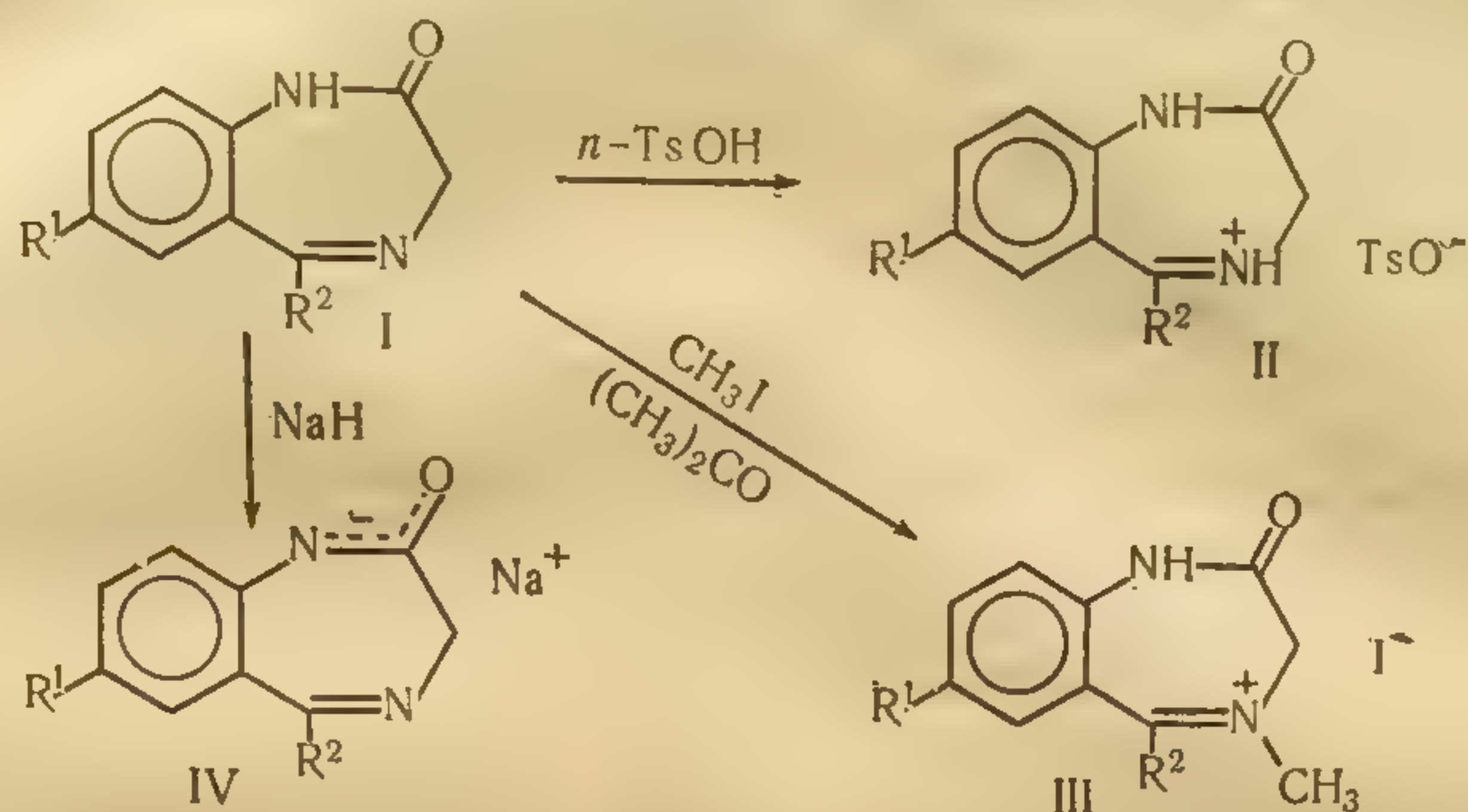
1,4-Бенздиазепины, их дигидро- и тетрагидропроизводные являются слабыми основаниями. Основность соединений данного типа увеличивается при наличии основных заместителей. Так, хлордиазепоксид дает достаточно устойчивые соли с сильными минеральными и органическими кислотами, выступая в качестве однокислотного основания. Методом ПМР показано, что в солях хлордиазепоксида положительный заряд распределен на триаде $N^1 - C^2 - N$ [1]:



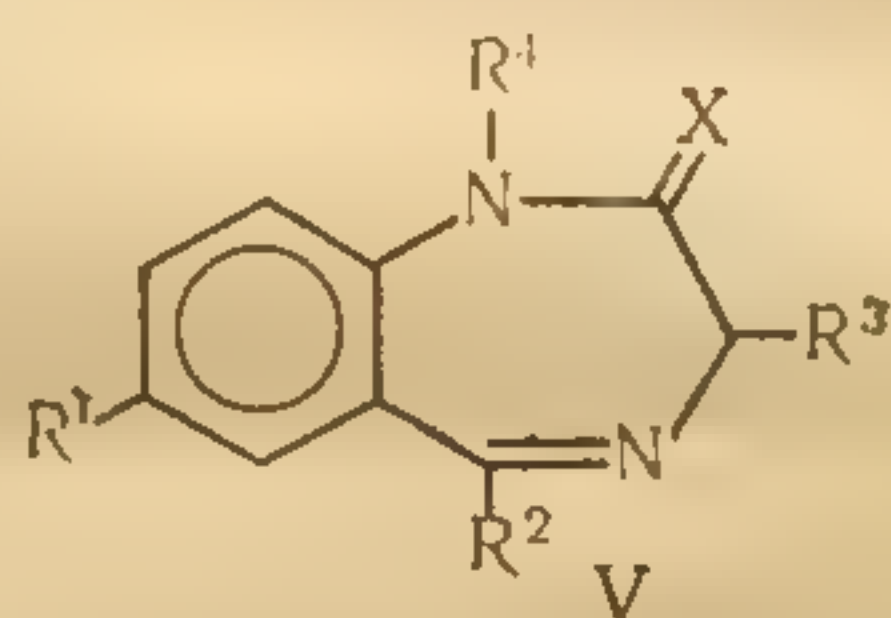
При введении в ядро 1,4-бенздиазепинов карбонильных, окси- и карбоксильных групп основность соединений, естественно, снижается.

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны I легко образуют соли с сульфокислотами, не изменяющиеся при хранении их без доступа влаги [1, 2]. Вода легко гидролизует соли до исходных оснований. Соединения этого ряда, содержащие аминогруппу в боковой цепи, дают как моно-, так и дихлоргидраты [3]. При кипячении с метил-

йодидом в ацетоне соединения I кватернизируются [4]:



Лактамы I проявляют также слабокислотные свойства, подобно другим амидам, образуя при действии оснований соли с щелочными металлами. Кисотно-основные свойства веществ V



изучались [5—7] потенциометрическим и спектрофотометрическим методами. При исследовании связи основных свойств веществ V с их структурой [5, 6] показано, что эти соединения хорошо дифференцируются по основности при проведении потенциометрического титрования хлорной кислотой в среде метилэтилкетона.

В табл. 12 представлены константы ионизации pK_α и pK'_α , характеризующие соответственно основность атома N^4 и кислотность амидной группы соединений V. Между величинами pK_α , найденными потенциометрическим и спектрофотометрическим методами, отмечается различие в 0,5—0,6 единиц pK . Указанное различие объясняется тем, что константы pK_α , определяемые методом потенциометрического титрования, относятся к концентрационным, а найденные спектрофотометрическим методом являются промежуточными между концентрационными и термодинамическими. Спектрофотометрическим методом удалось установить константы ионизации вещества 2 (см. табл. 12), характеризующие основность первичной аминогруппы ($pK_\alpha = 2,13$) и атома N^4 ($pK_\alpha = 4,49$).

Сопоставление величин pK_α и pK'_α соединений V с их структурой позволяет отметить довольно четкую передачу эффектов электронных смещений в молекулах. Электронодонорные заместители, увеличивающие плотность электронов у атома N^4 , повышают основность, а электроноакцепторные заместители — снижают ее. Вве-

Таблица 12. Кисотно-основные свойства 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов

Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	pK _α		pK' _α	Литература
						Потенциометрический метод	Спектрофотометрический метод	Спектрофотометрический метод	
1	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	O	3,95	4,51	13,64	[5,6]
2	NH ₂	C ₆ H ₅	H	H	O	3,73	4,49	14,41	[5,6]
3	H	C ₆ H ₅	H	H	O	3,00	4,20	12,37	[5,6]
4	Cl	C ₆ H ₅	H	H	O	2,97	3,58	12,02	[5,6]
5	Br	C ₆ H ₅	H	H	O		3,53	11,99	[5,6]
6	OCHF ₂	C ₆ H ₅	H	H	O	2,29	3,54	12,27	[6]
7	SCHF ₂	C ₆ H ₅	H	H	O	3,56	3,48	11,84	[6]
8	NO ₂	C ₆ H ₅	H	H	O		2,93	10,94	[6]
9	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	S		—	—	[5]
10	H	C ₆ H ₅	H	H	S	3,34	—	—	[5]
11	Cl	C ₆ H ₅	H	H	S	2,72	—	—	[5]
12	Br	C ₆ H ₅	H	H	S	2,63	—	—	[5]
13	Cl	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	O	2,88	—	—	[5]
14	Cl	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	O	2,85	—	—	[5]
15	CH ₃	C ₆ H ₅	OSCOCH ₃	H	O	0,12	—	—	[5]
16	Cl	C ₆ H ₅	OH	H	O	1,42	—	—	[5]
17	Cl	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	H	O	2,67	—	—	[5]
18	Br	C ₆ H ₅	OH	COCH ₃	O	—	—	—	[5]
19	Br	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	O	1,69	—	—	[7]
20	Br	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	O	1,94	—	—	[7]
21	Br	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	O	2,38	—	—	[7]
22	Br	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	O	1,11	—	—	[7]
23	Br	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	O	3,19	—	—	[7]

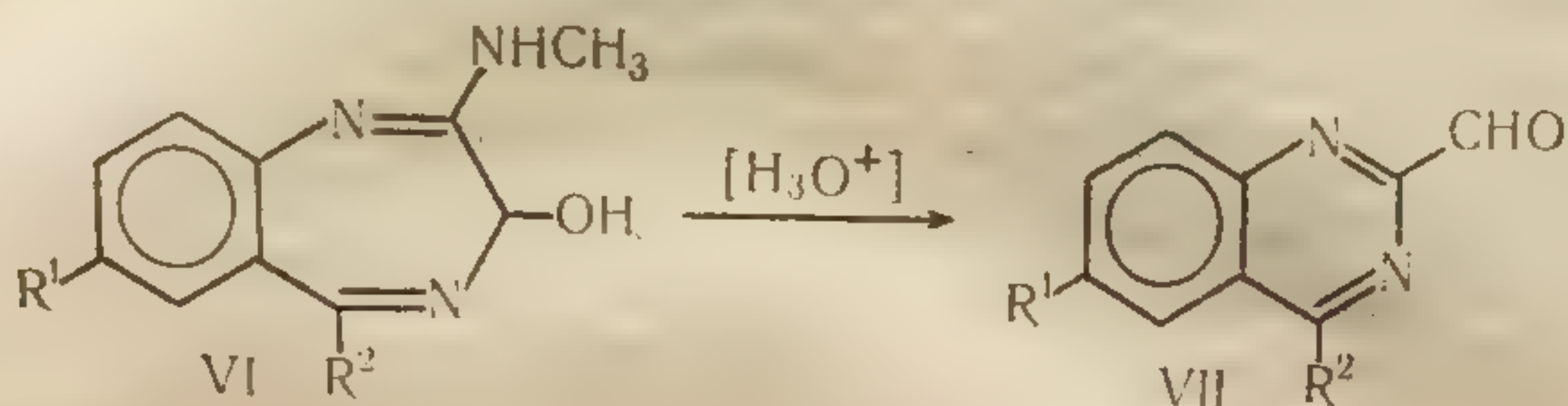
дение заместителей в положение 3 и 1 снижает основность соединений, по-видимому, в основном за счет стерического экранирования атома N₄, затрудняющего его протонизацию.

Кислотность амидной группы электроноакцепторные заместители увеличивают, а электронодонорные — уменьшают.

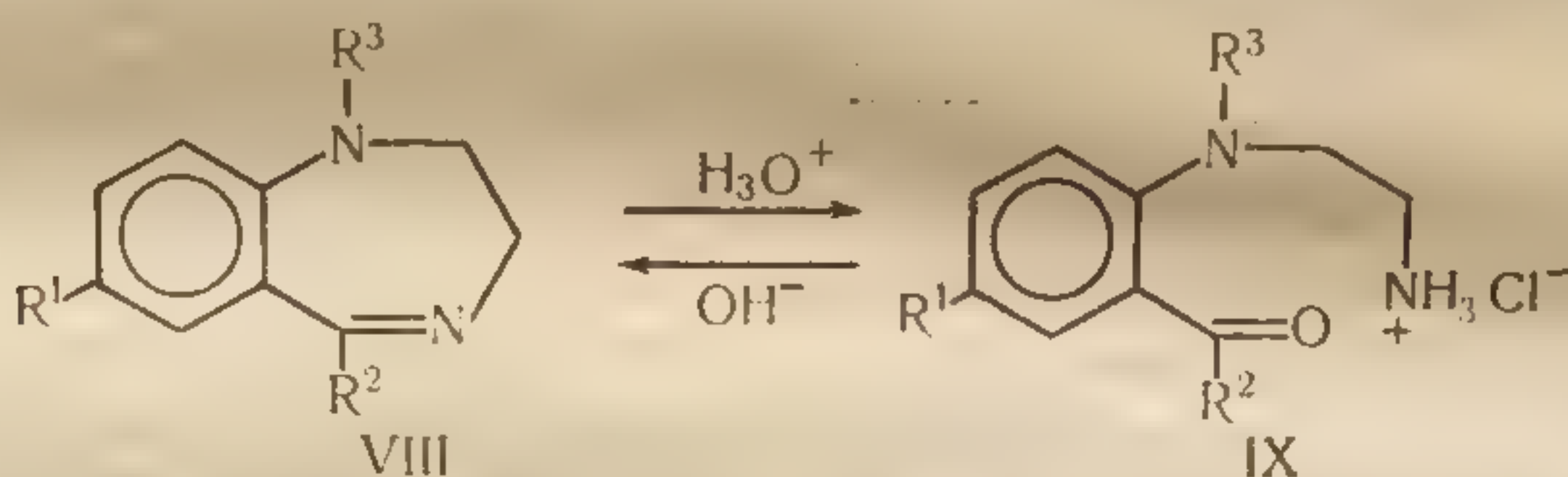
ГИДРОЛИЗ И АМИНОЛИЗ

Гидролиз 1,4-бенздиазепинов в зависимости от их структуры и условий реакции протекает далеко не однозначно, зачастую сопровождаясь перегруппировками. Кислотный гидролиз в мягких условиях 4-окисей 3Н-1,4-бенздиазепинов, как указывалось выше (см. главу 2), приводит к 4-оксиам 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. В более жестких условиях эти же вещества гидролизуются до 2-аминобензофенонов, α-аминокислот и аминов (в случае 2-аминопроизводных) [8]. 3-Окси-2-метиламино-3Н-1,4-бенздиазепины VI

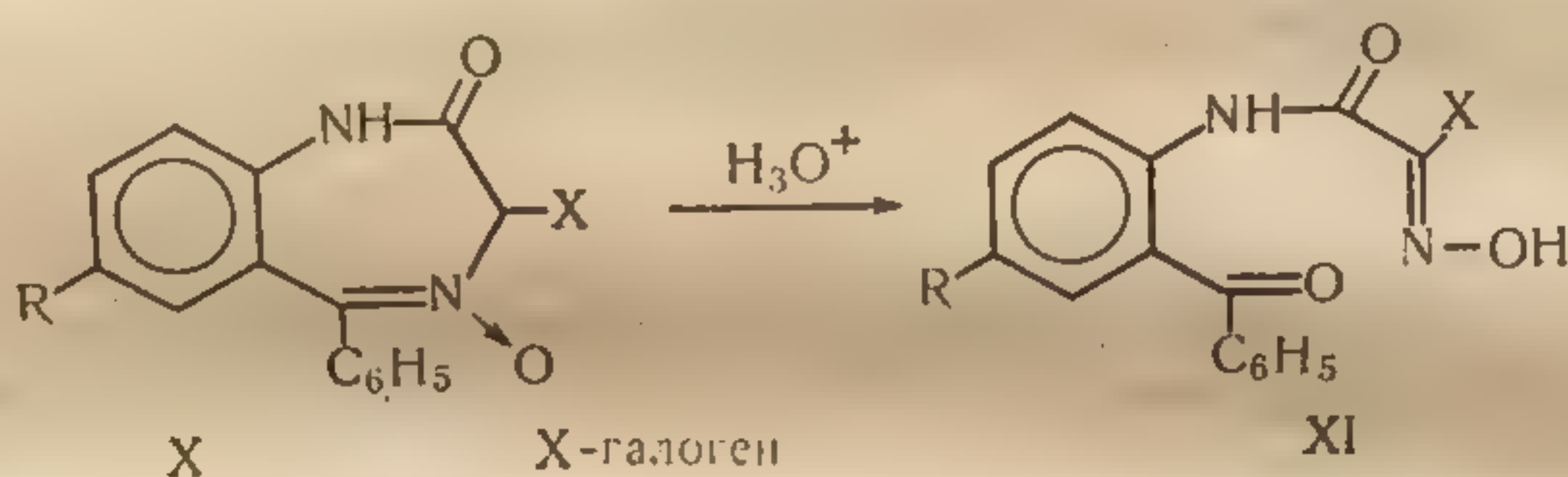
при действии кислоты превращаются в хиназолинальдегиды VII [9]:



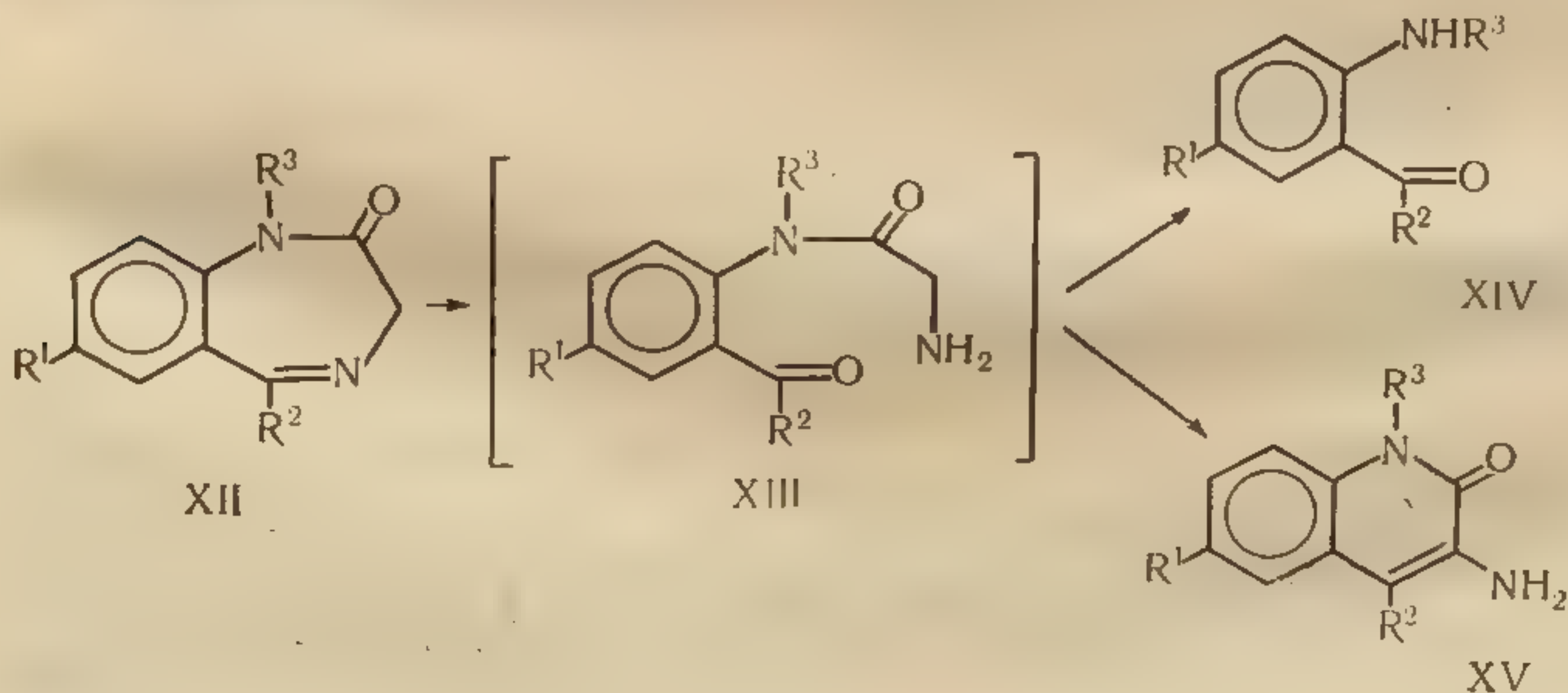
Данный процесс включает разрыв связи $C^3 - N^4$ в соединениях VI и образование новой связи между C^2 и N^4 с элиминированием метиламина. Кислотный гидролиз 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов VIII протекает с раскрытием гетерокольца и образованием соли IX, которая при действии щелочи рециклизуется в исходный бенздиазепин [10]:



3-Галоген-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он-4-оксиды X в присутствии минеральных или органических кислот гидролизуются до оксимов XI [11]:

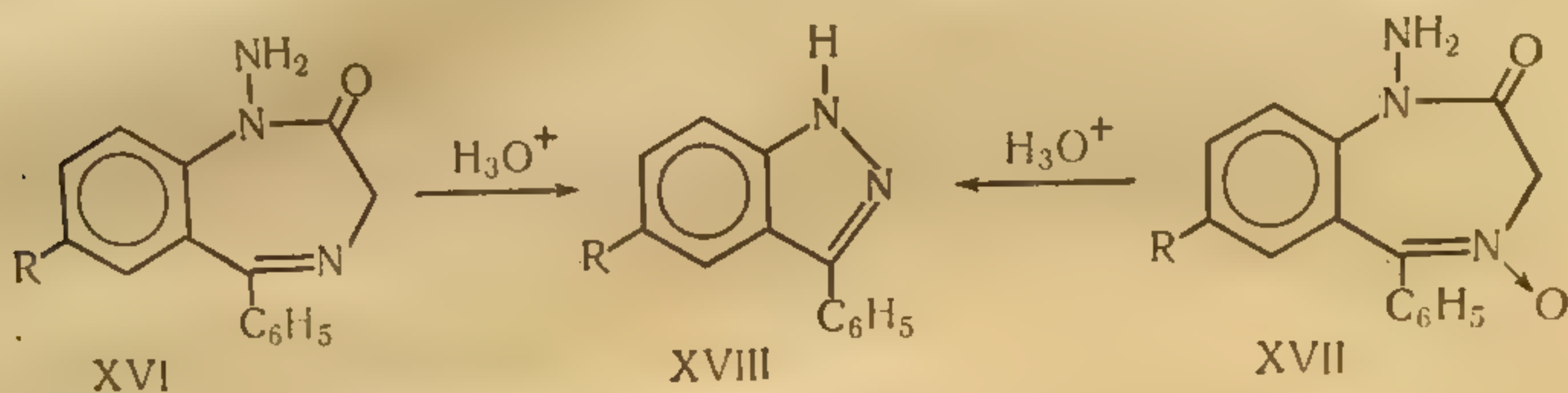


Гидролиз 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов катализируется как кислотами, так и щелочами. Кинетическими исследованиями гидролиза соединений данного ряда установлено, что процесс имеет псевдопервый порядок [12]:

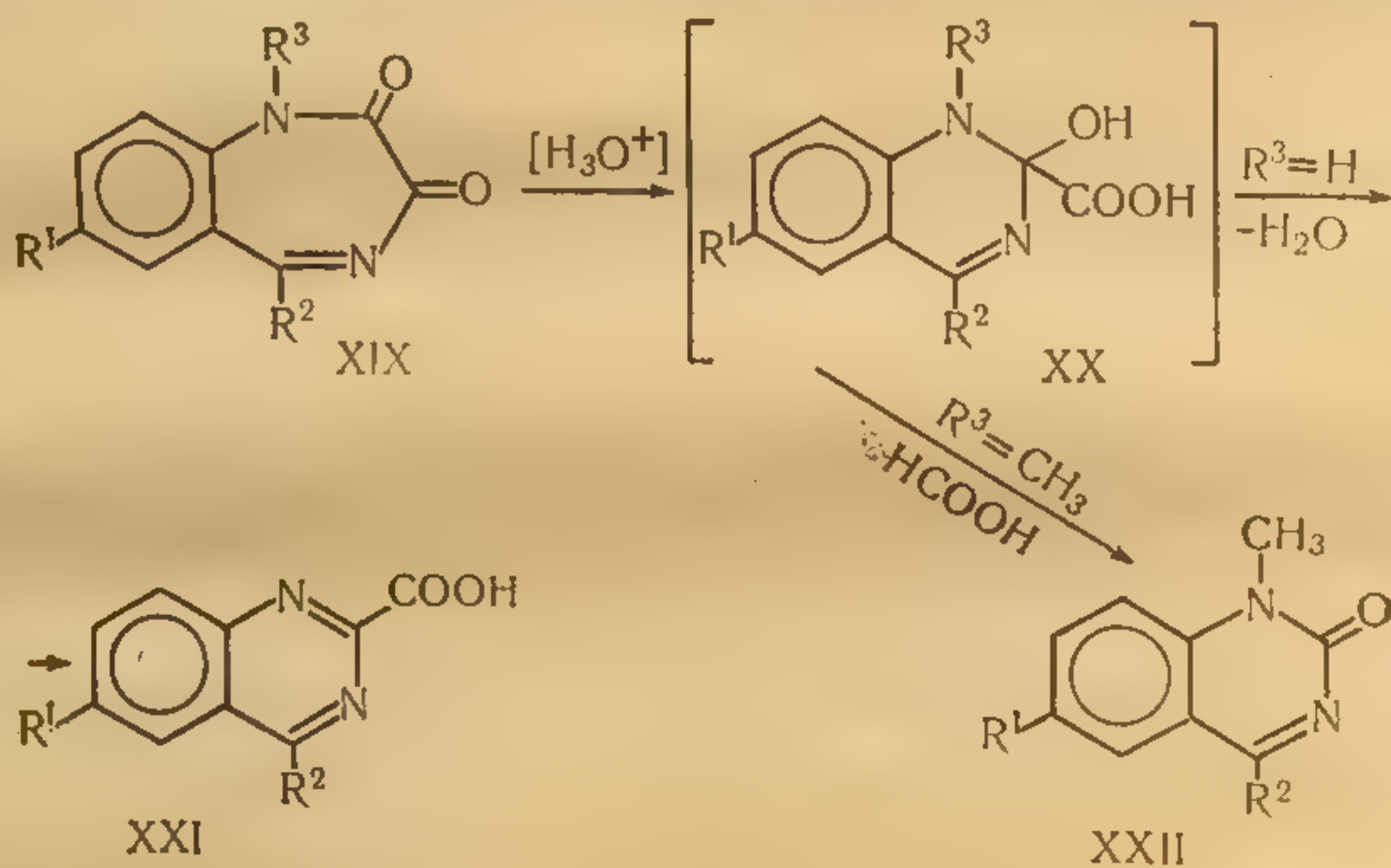


Продуктами гидролиза являются аминокетоны XIV и аминокинолоны XV, образующиеся, вероятно, из промежуточных веществ XIII. Действие минеральных кислот на 3-окси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны, как и в случае веществ VI, приводит к хи-назолин-2-альдегидам типа VII [9].

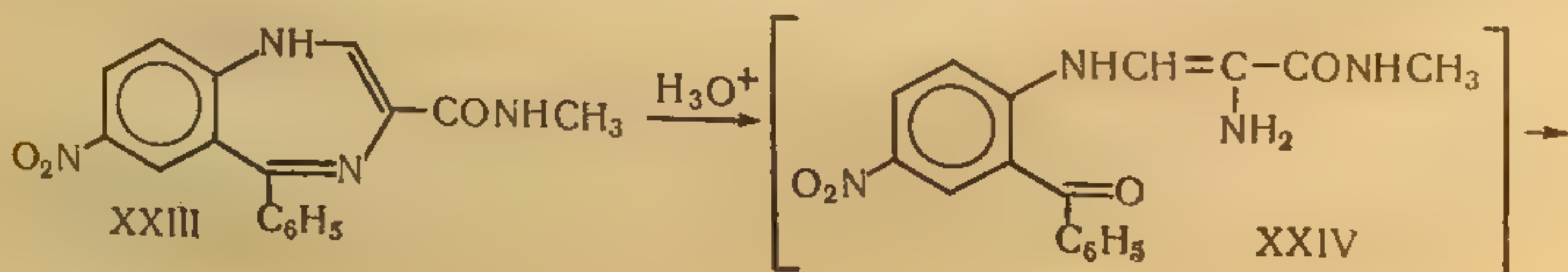
1-Амино-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны XVI и их 4-окиси XVII при действии кислоты претерпевают сужение цикла и превращаются в индазолы XVIII [13]:

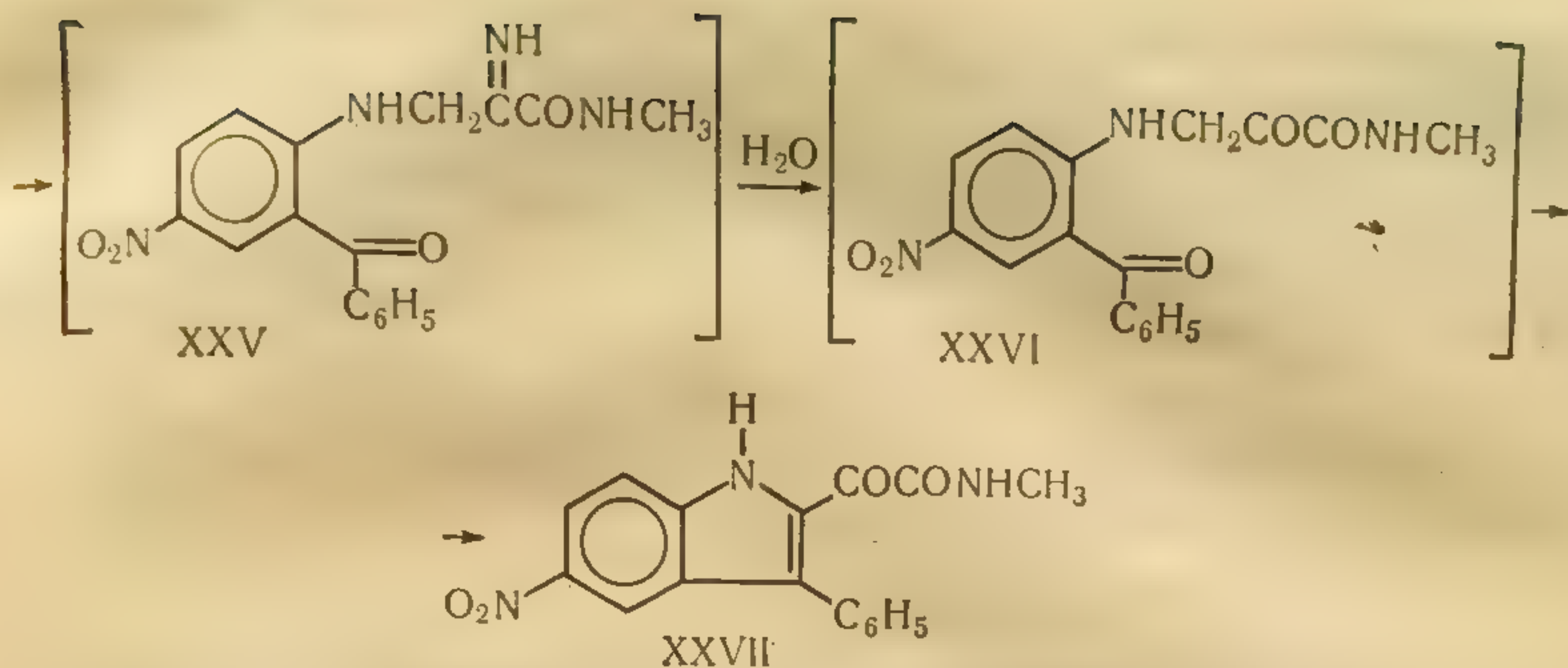


Процессы раскрытия семичленного кольца и рециклизации имеют место при действии кислот на 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы XIX. Считается, что промежуточный продукт реакции — оксикислота XX, теряя элементы воды ($R^3 = H$) либо муравьиной кислоты ($R^3 = CH_3$), дает в качестве конечных продуктов хи-назолинкарбоновую кислоту XXI или хи-назолинон XXII [14]:

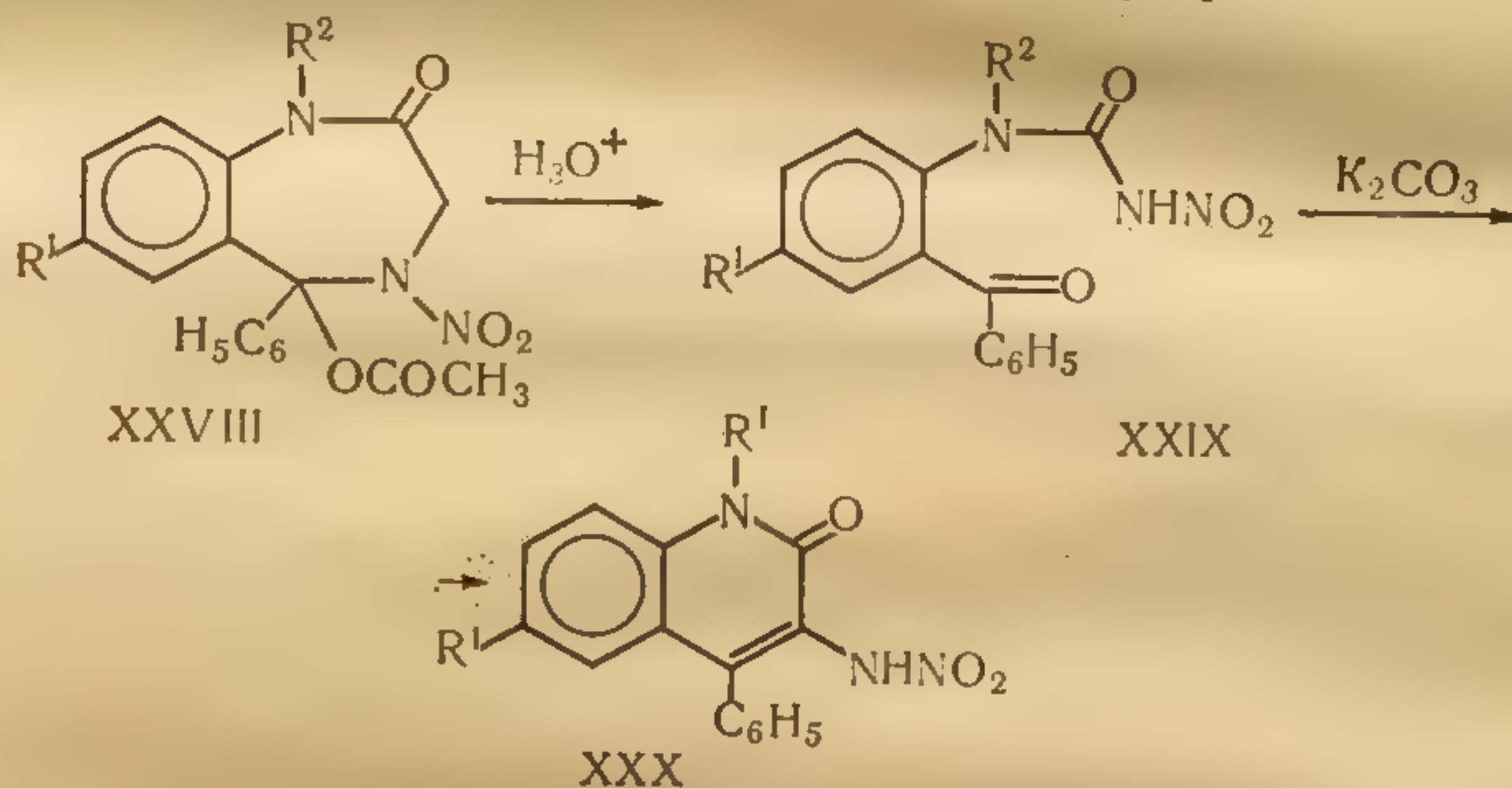


Превращение производного 1H-1,4-бенздиазепина XXIII в индол XXVII, вероятно, осуществляется по схеме [15]:

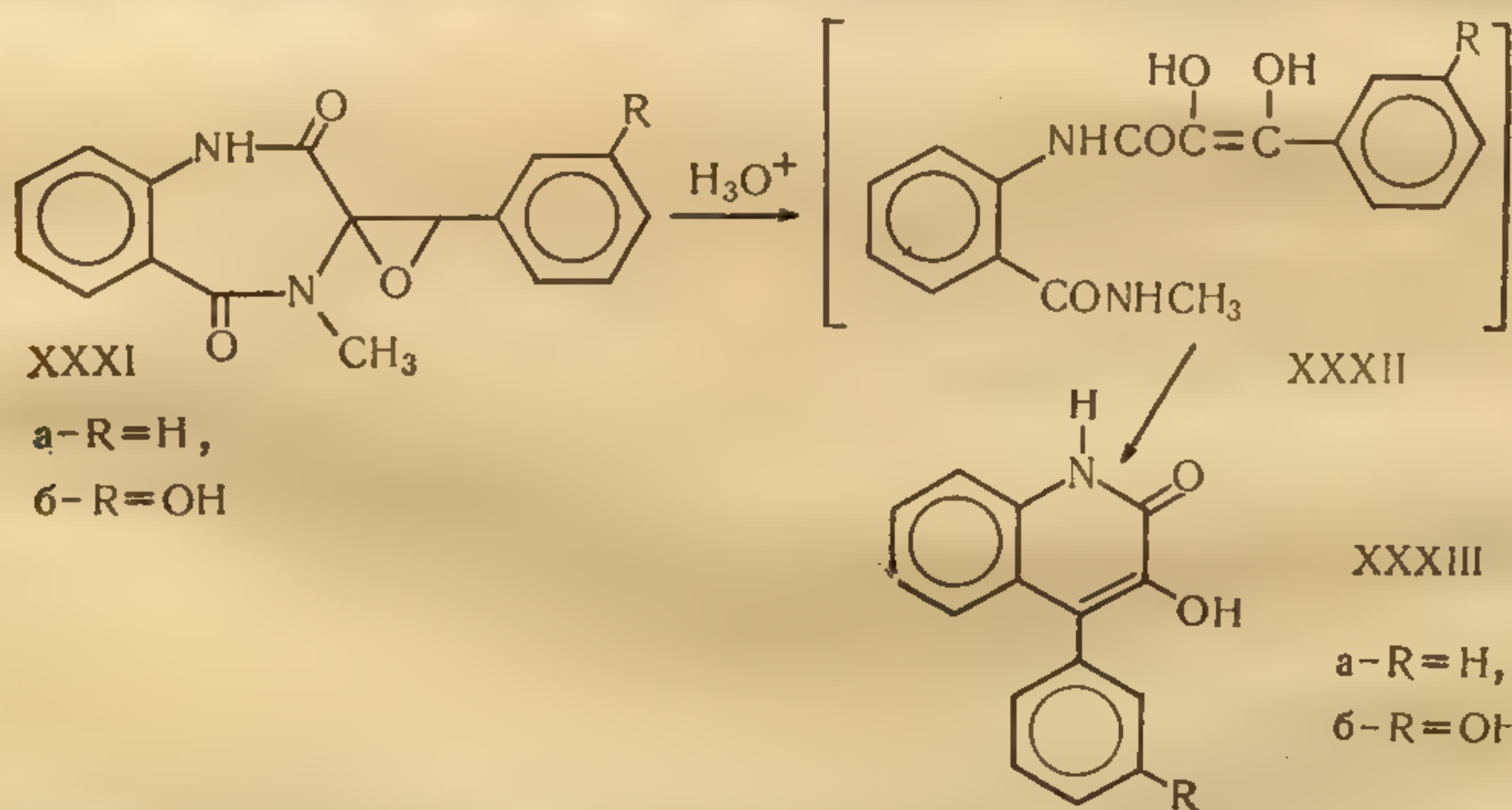




Тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны XXVIII при действии кислоты превращаются в соединения XXIX, циклизирующиеся в присутствии поташа в 3-нитроаминохинолоны-2 XXX [16]:

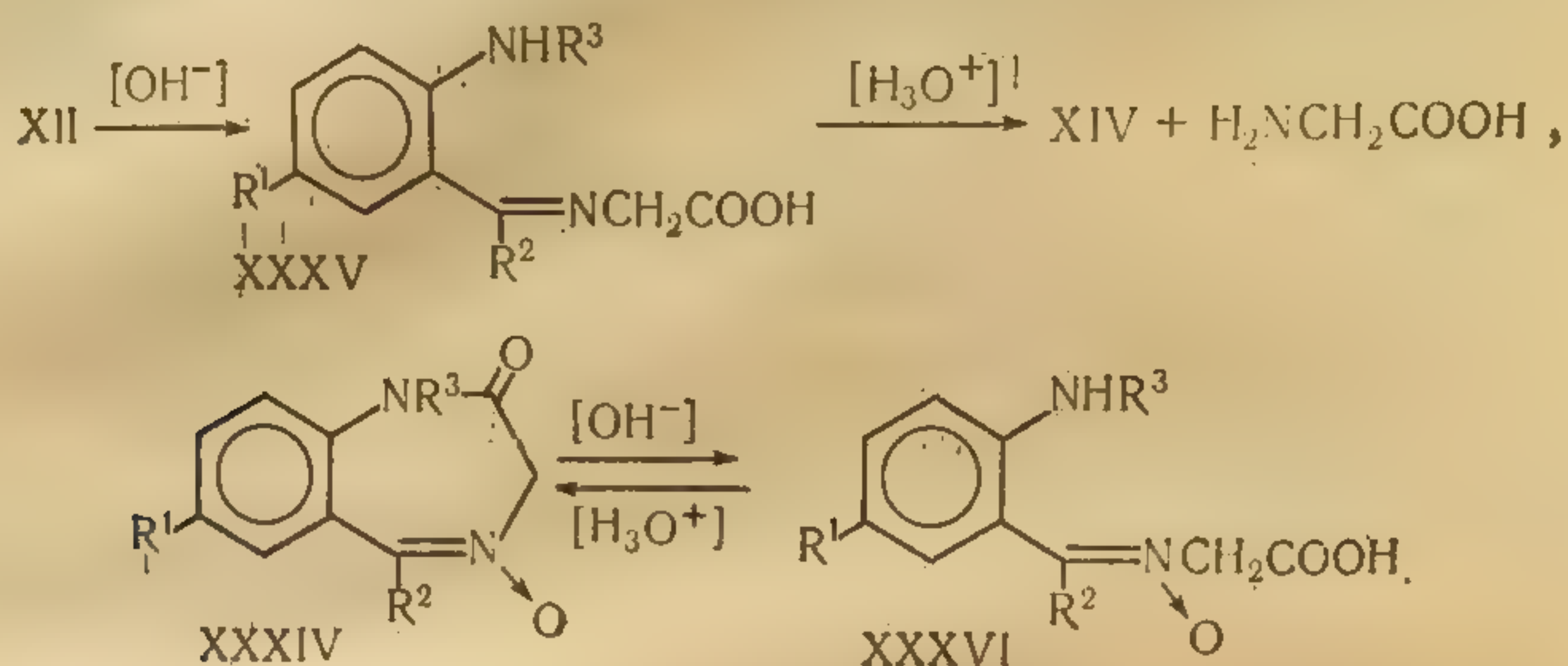


Кислотный гидролиз циклопенина XXXIa и циклопенола XXXIb до веридикатина XXXIIa и веридикатола XXXIIb соответственно протекает через интермедиат XXXII [17—19]:

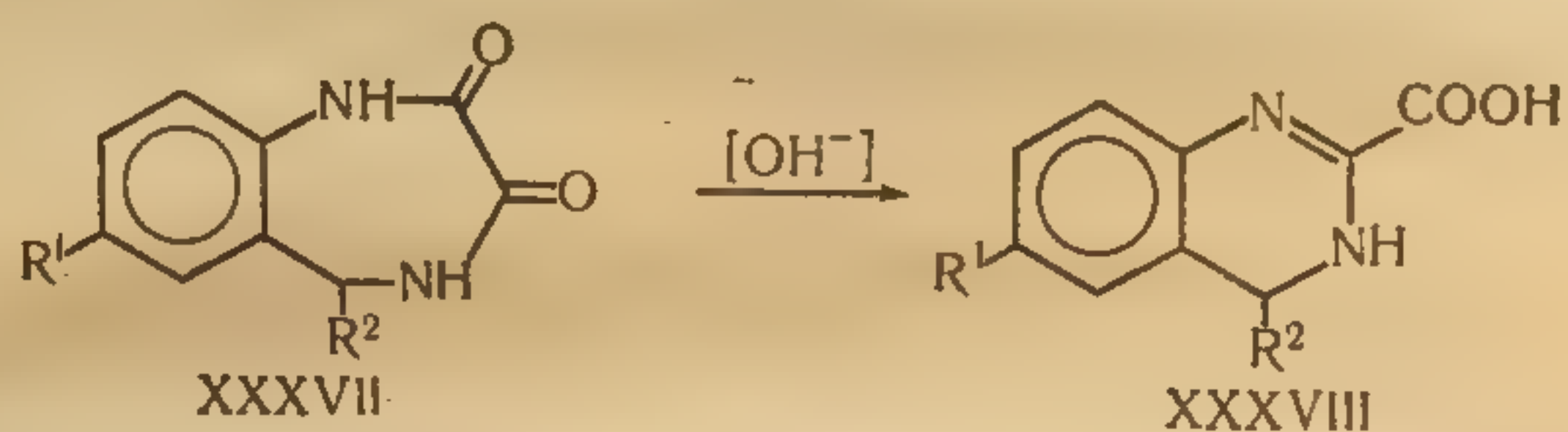


Тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2,5-дионы гидролизуются горячей серной кислотой до соответствующих антраниловых кислот [20].

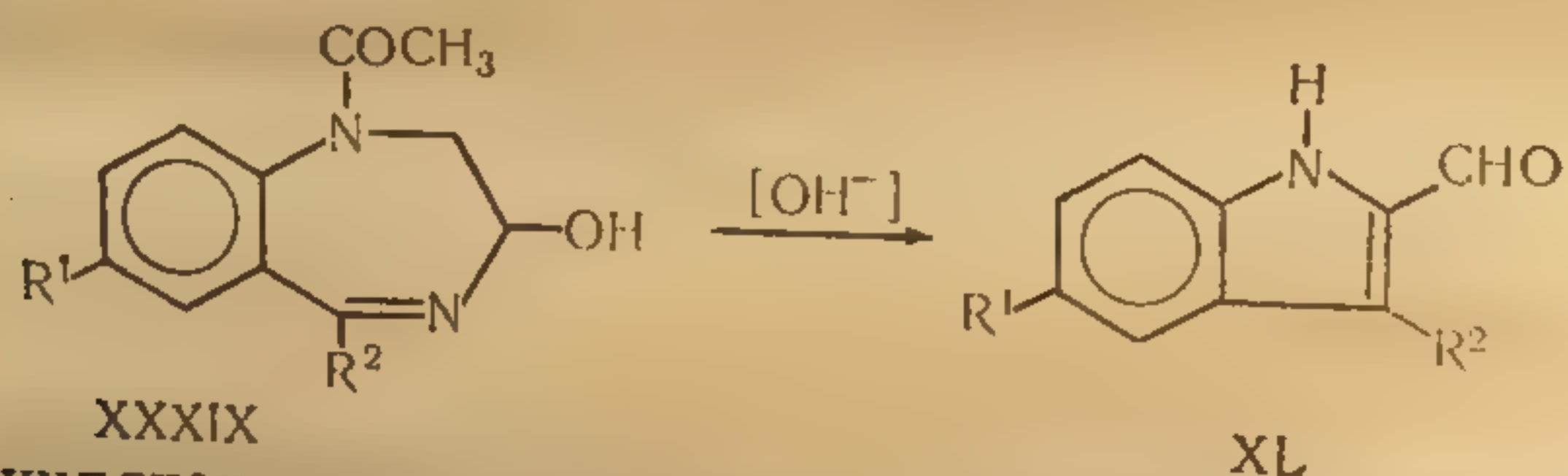
Нагревание с водными растворами щелочей 1,2-дигидро-3Н 1,4-бенздиазепин-2-онов и их 4-оксидов приводит к солям иминокислот XXXV и XXXVI, которые по-разному реагируют с кислотами: иминокислоты XXXV распадаются на аминокетоны и глицин, а N-окиси иминокислот XXXVI циклизируются в исходные соединения [4, 21]:



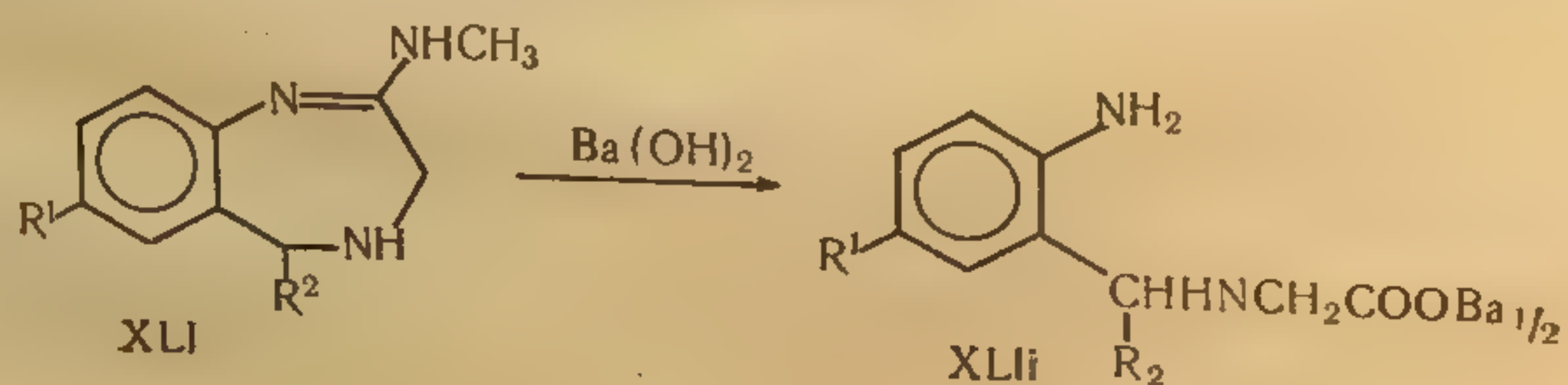
В главе 2 указывалось на то, что при действии щелочи на 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны образуются тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы. Последние при более энергичном воздействии щелочи изомеризируются в 3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновые кислоты [22]:



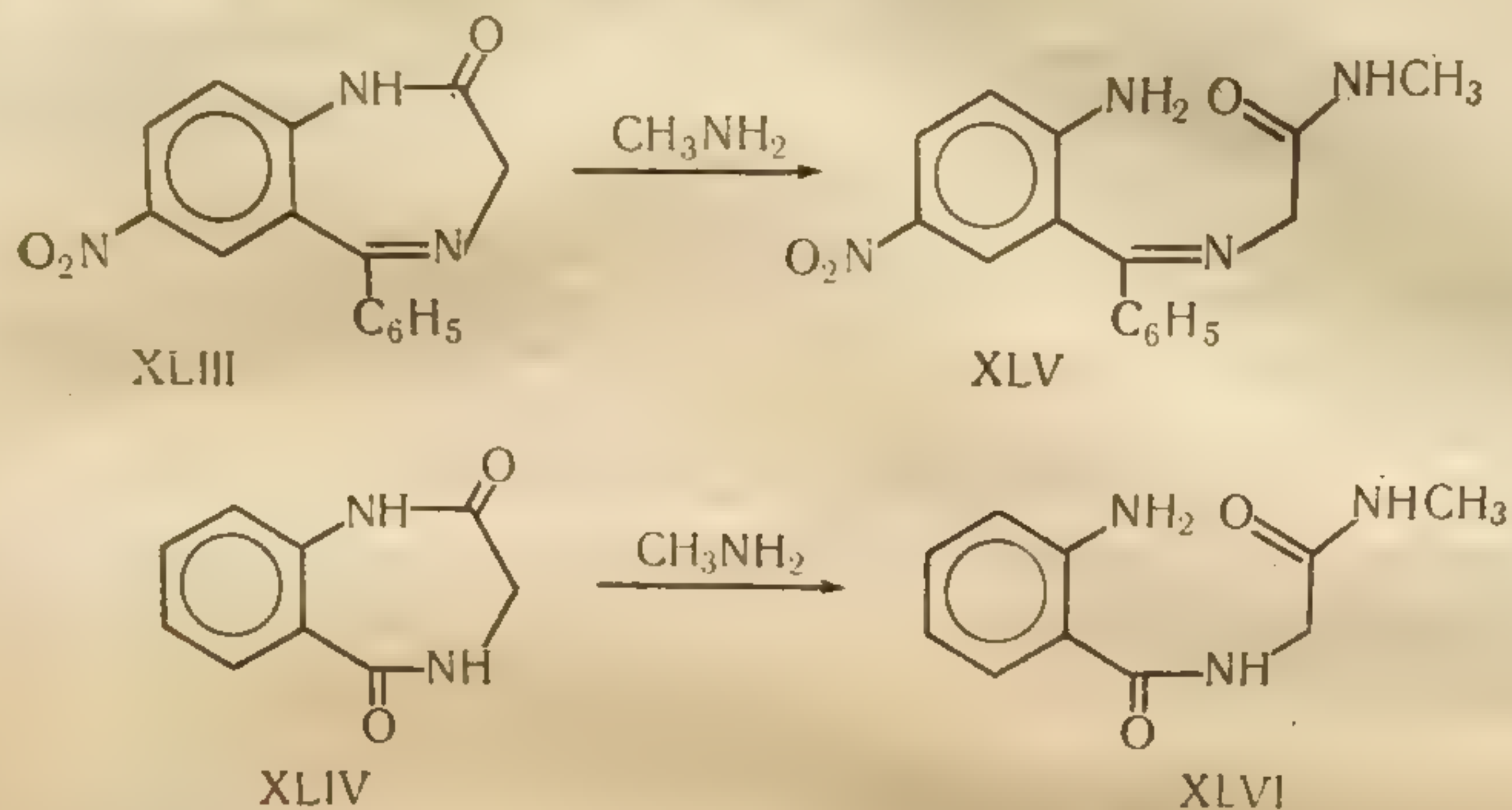
1-Ацетил-3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины при действии щелочи превращаются в индолальдегиды, отщепляя ацетильную группу и молекулу аммиака [23]:



При кипячении водно-спиртовых растворов 2-метиламино-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепинов с гидроокисью бария получают бариевые соли аминокислот XLII [8]:

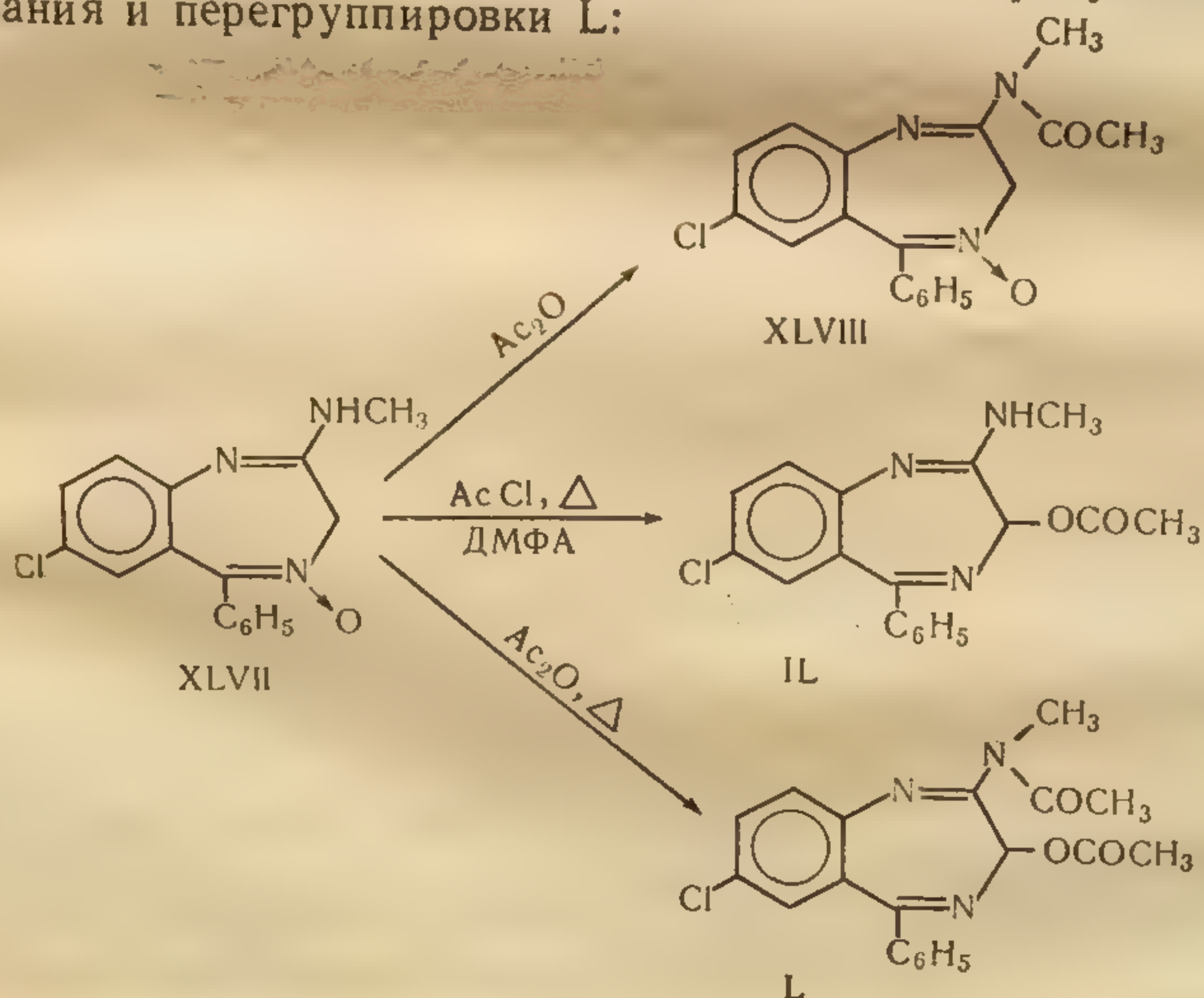


Семичленное бенздиазепиновое кольцо может раскрываться при действии аминов. Так, реакция нитразепама XLIII и 2,5-диона XLIV с метиламином протекает с разрывом связи N^1-C^2 и образованием метиламидов XLV и XLVI [15, 20]:

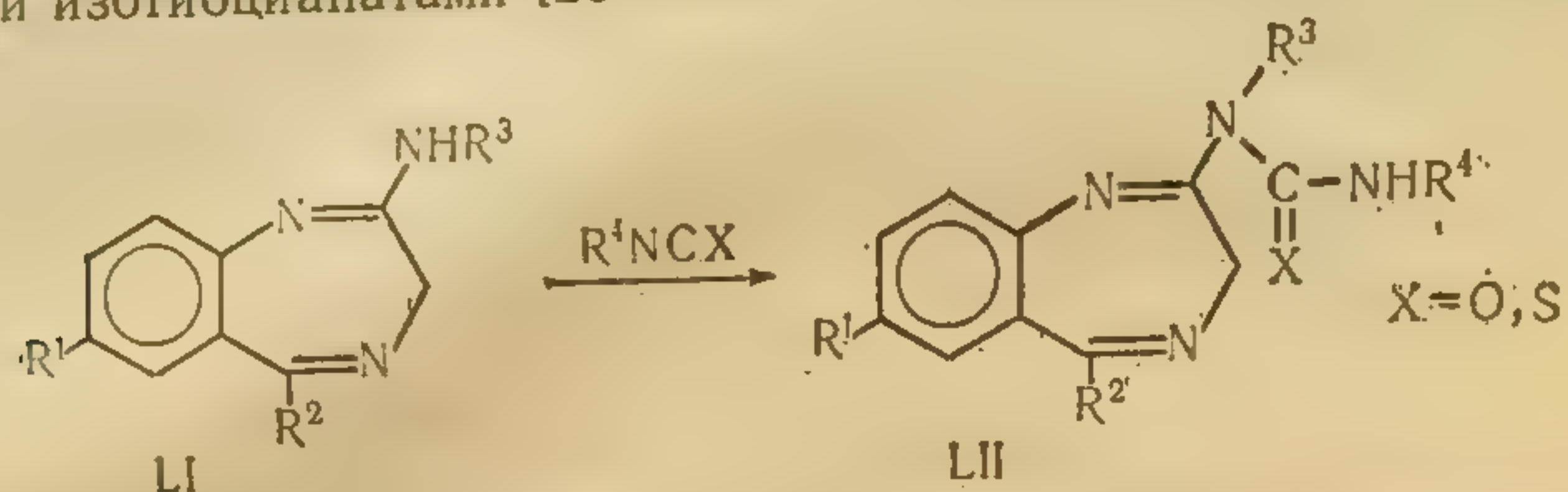


АЦИЛИРОВАНИЕ

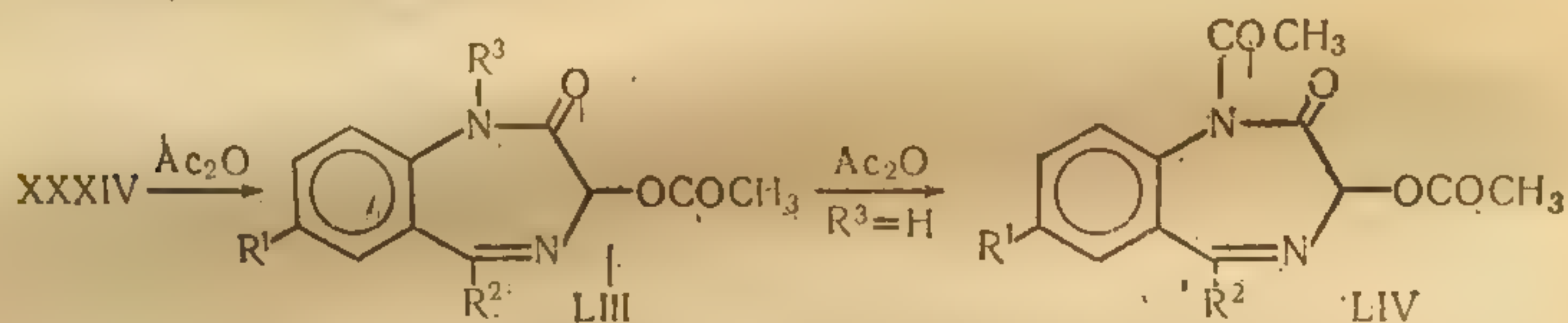
При ацетилировании 3H-1,4-бенздиазепинов в зависимости от их структуры и условий реакции получают различные продукты [9, 24]. Ацетилирование хлордiazепоксида XLVII уксусным ангидридом при комнатной температуре приводит к N-ацетильному производному XLVIII. При действии горячего уксусного ангидрида или ацетилхлорида в диметилформамиде образуется продукт перегруппировки Полоновского XLIX. Продолжительное нагревание хлордiazепоксида с уксусным ангидридом дает продукт N-ацетилирования и перегруппировки L:



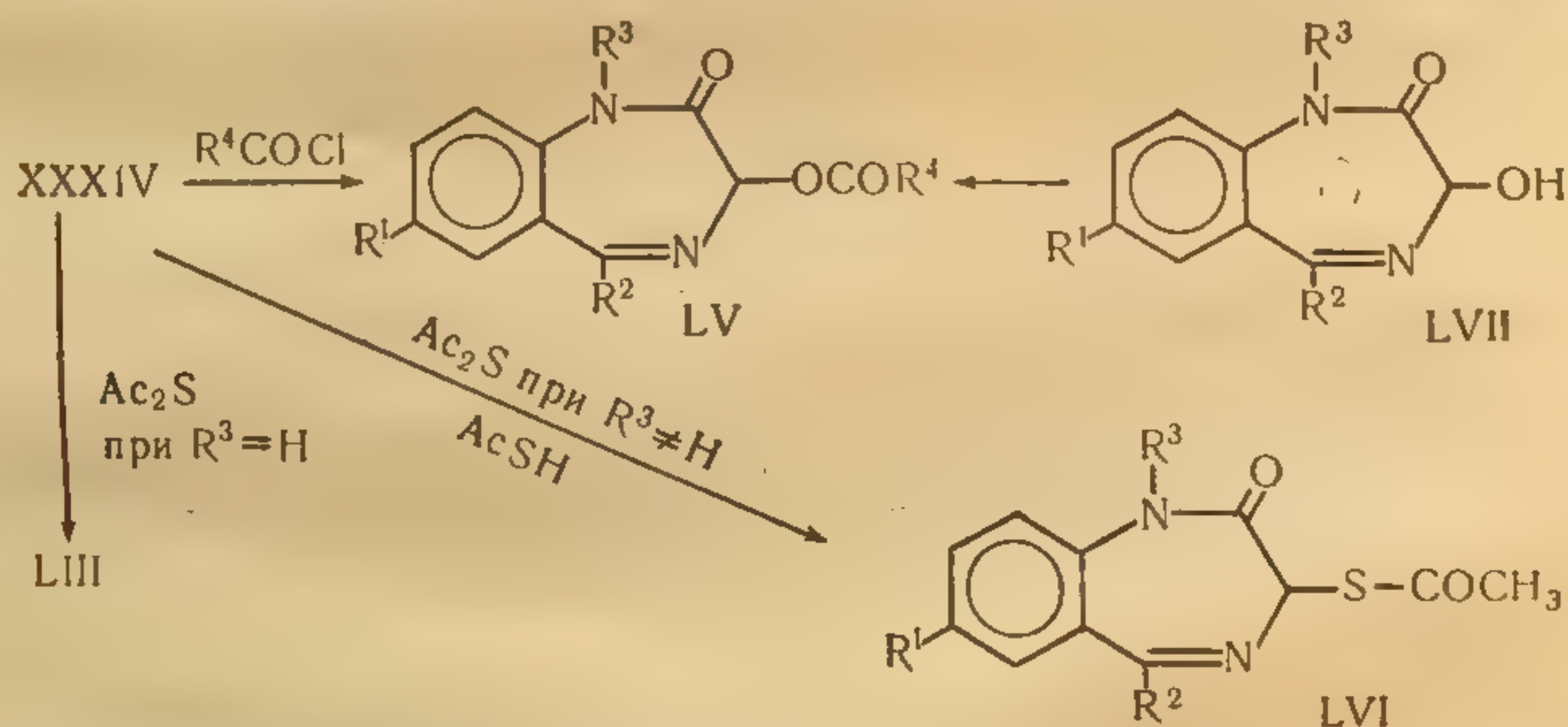
Амино-1,4-бенздиазепины образуют N-карбамоильные и N-тиокарбамоильные производные LII при взаимодействии с изоцианатами или изотиоцианатами [25—27]:



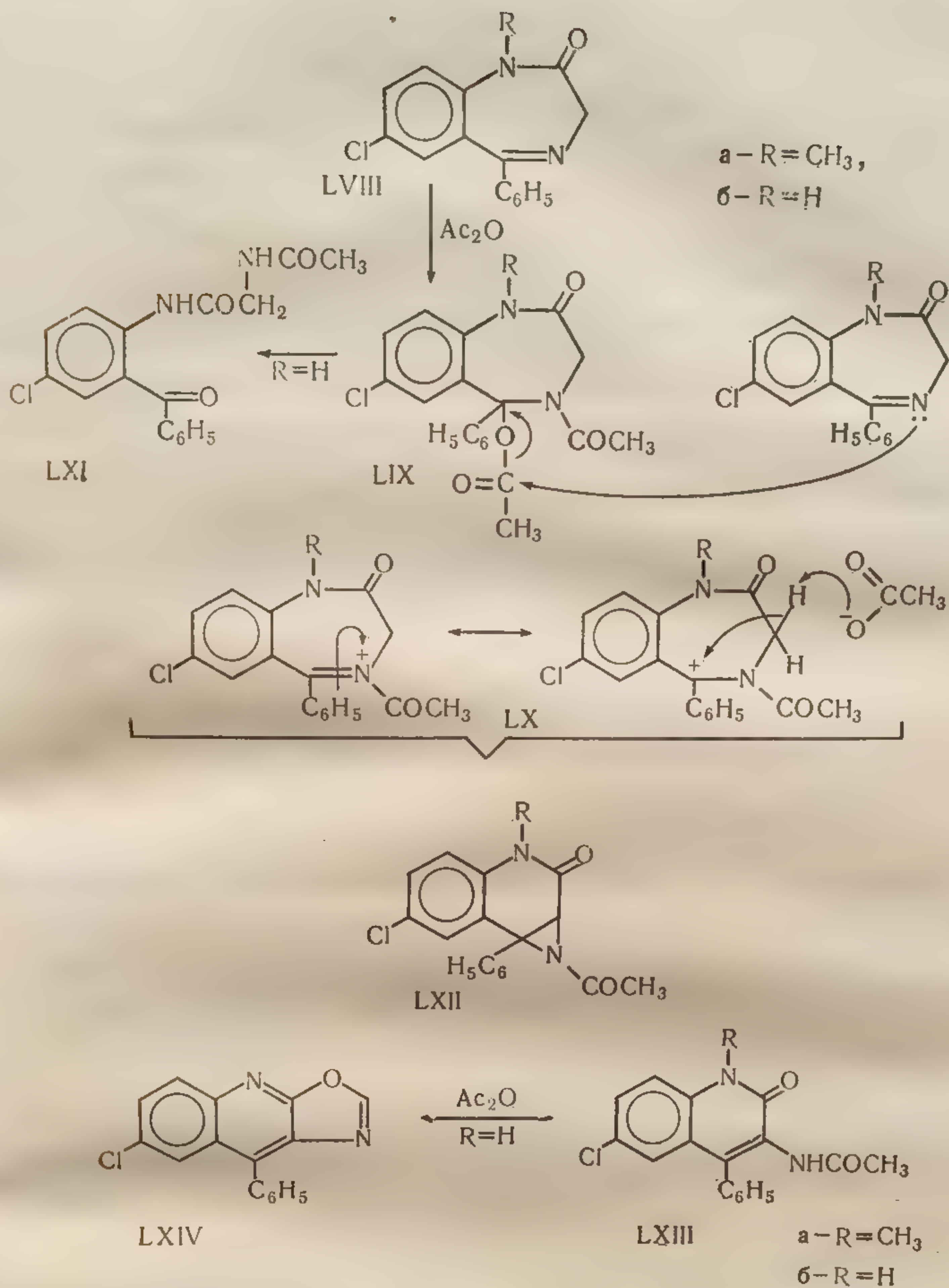
Подобно хлордiazепоксиду, 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он-4-окси XXXIV при действии уксусного ангидрида превращаются в 3-ацетилпроизводные LIII. При дальнейшем действии уксусного ангидрида получают диацильные производные (если $\text{R}^3 = \text{H}$) [22, 28, 29]:



Аналогичная перегруппировка происходит и при действии на соединения XXXIV различных ацилгалогенидов (бензоилхлорида, хлорангидридов замещенных бензойных кислот и др.). Интересно, что действие тиоуксусного ангидрида на соединения XXXIV приводит только к веществам LIII при $\text{R}_3 = \text{H}$. В случае обработки тиоуксусным ангидридом N-оксидов XXXIV ($\text{R}^3 = \text{H}$) получены 3-ацетилтиопроизводные, причем выход последних увеличивается, если реакция проводится в присутствии тиоуксусной кислоты [29]:



Перегруппировка Полоновского 4-оксидов XXXIV при действии на них ангидридов и галогенангидридов кислот является довольно простым методом синтеза эфиров LV. Однако в некоторых случаях рациональнее их получать взаимодействием оксипроизводных LVII

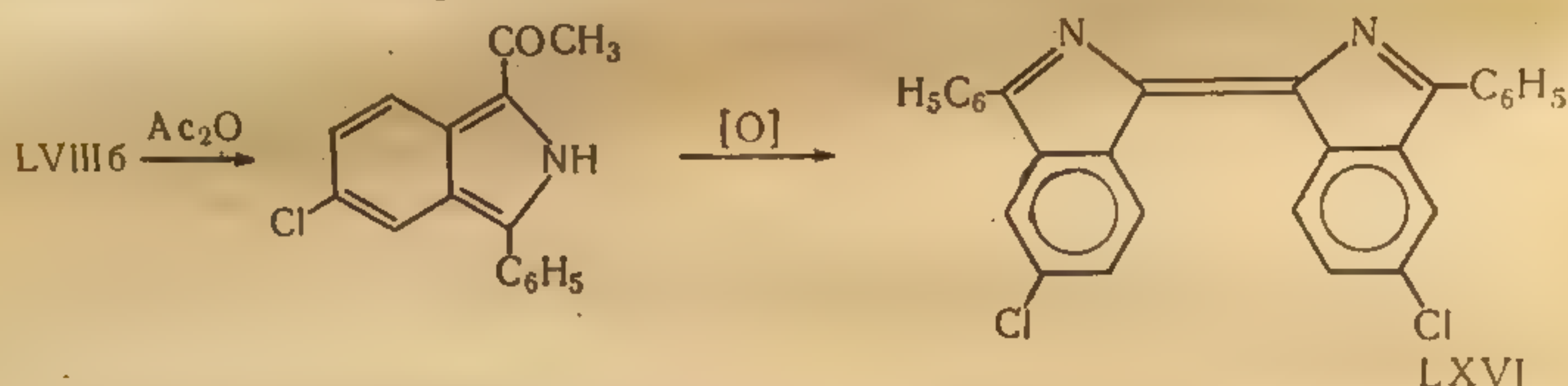


с ацилирующими агентами, так как выход эфиров LV при этом выше [30—32].

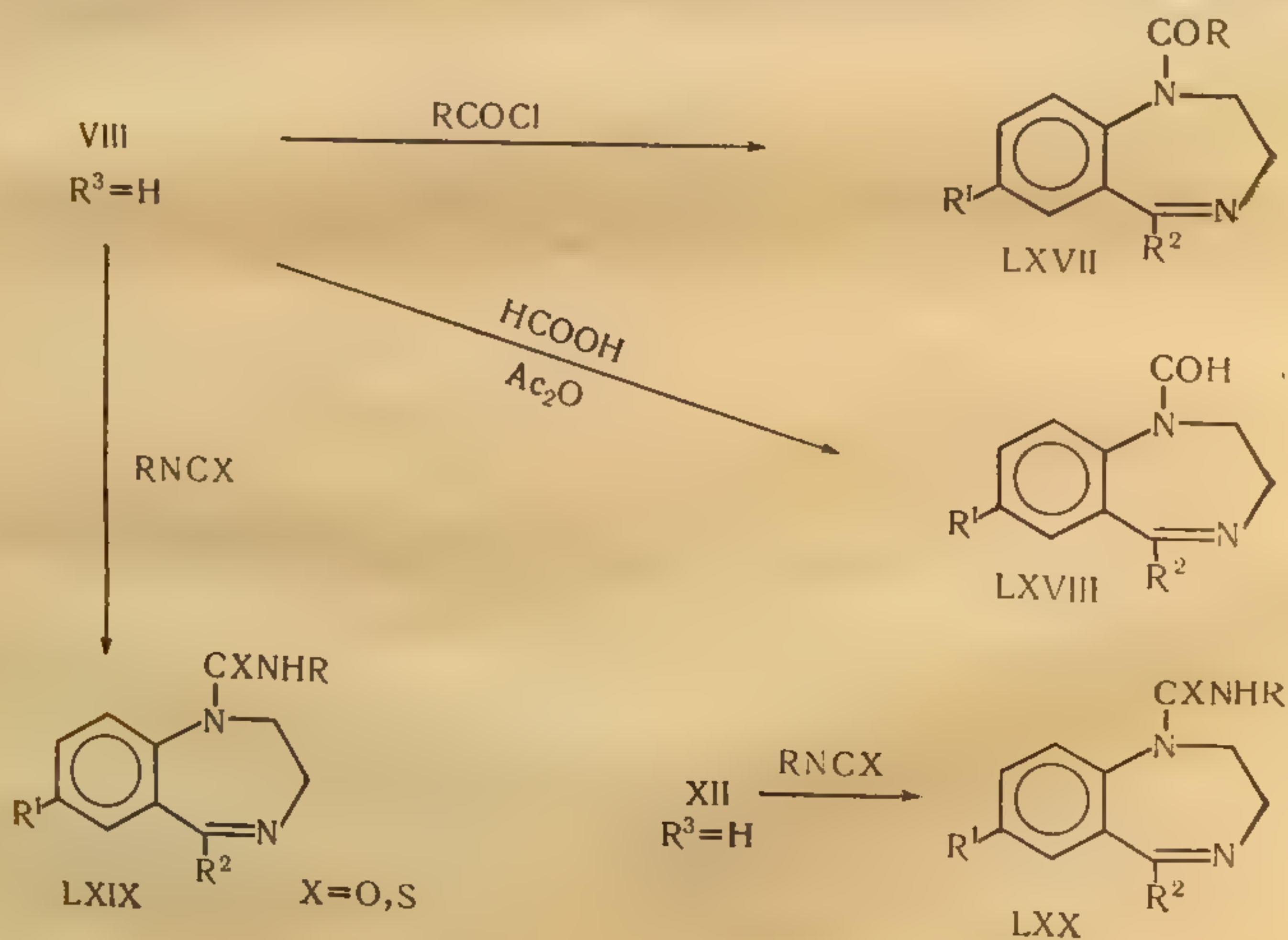
Разработан способ [33], по которому вещества типа XII превращаются в 3-ацетилоксипроизводные действием смеси надуксусной, уксусной кислот и уксусного ангидрида. Незамещенные в положении 1 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-оны I можно ацилировать, действуя на них или их натриевые соли ацилирующими агентами [34]. Взаимодействие диазепама LVIIIa с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия или малых количеств серной кислоты

приводит к внутримолекулярной перегруппировке с образованием хинолона LXIIIa. Дезметилдiazепам LVIIIb в этих же условиях дает оксазолохинолин LXIV и производное 2-аминобензофенона LXI. В соответствии со схемой 7 механизма указанных превращений [35] действие уксусного ангидрида на бенздиазепинон LVIII приводит к диацетильному производному LIX, которое, будучи сильным ацилирующим агентом, превращает нейтральную молекулу LVIII в ацилированный ион LX. Раскрытие гетерокольца диацетильного производного LIX ведет к ацетилглициламинобензофенону LXI. Мезомерный ион LXII, элиминируя протон, превращается в нестабильный азиридинокхинолон LXII, который в свою очередь изомеризуется в хинолон LXIII. Незамещенный в положении 1 хинолон ($R = H$) при взаимодействии с уксусным ангидридом образует оксазолохинолин LXIV.

Действие уксусного ангидрида на дезметилдiazепам LVIIIb в присутствии пиридина приводит к изоиндолу LXV и небольшим количествам «димера» LXVI, который образуется в результате окислительной димеризации изоиндола LVIIIb [36]:

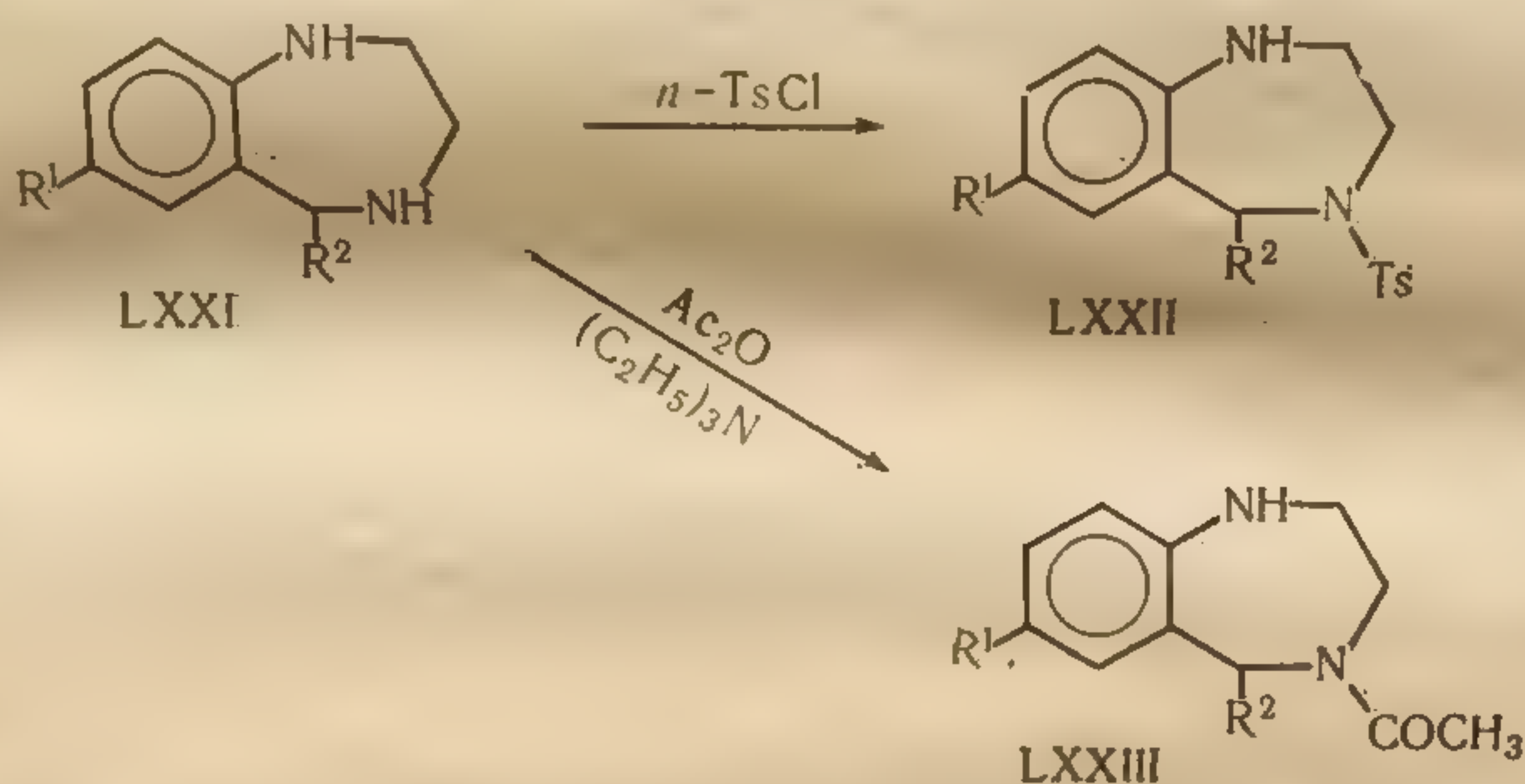


1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины VIII ($R^3 = H$) ацилируются по положению 1 [10, 37]. 1-Формил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазе-



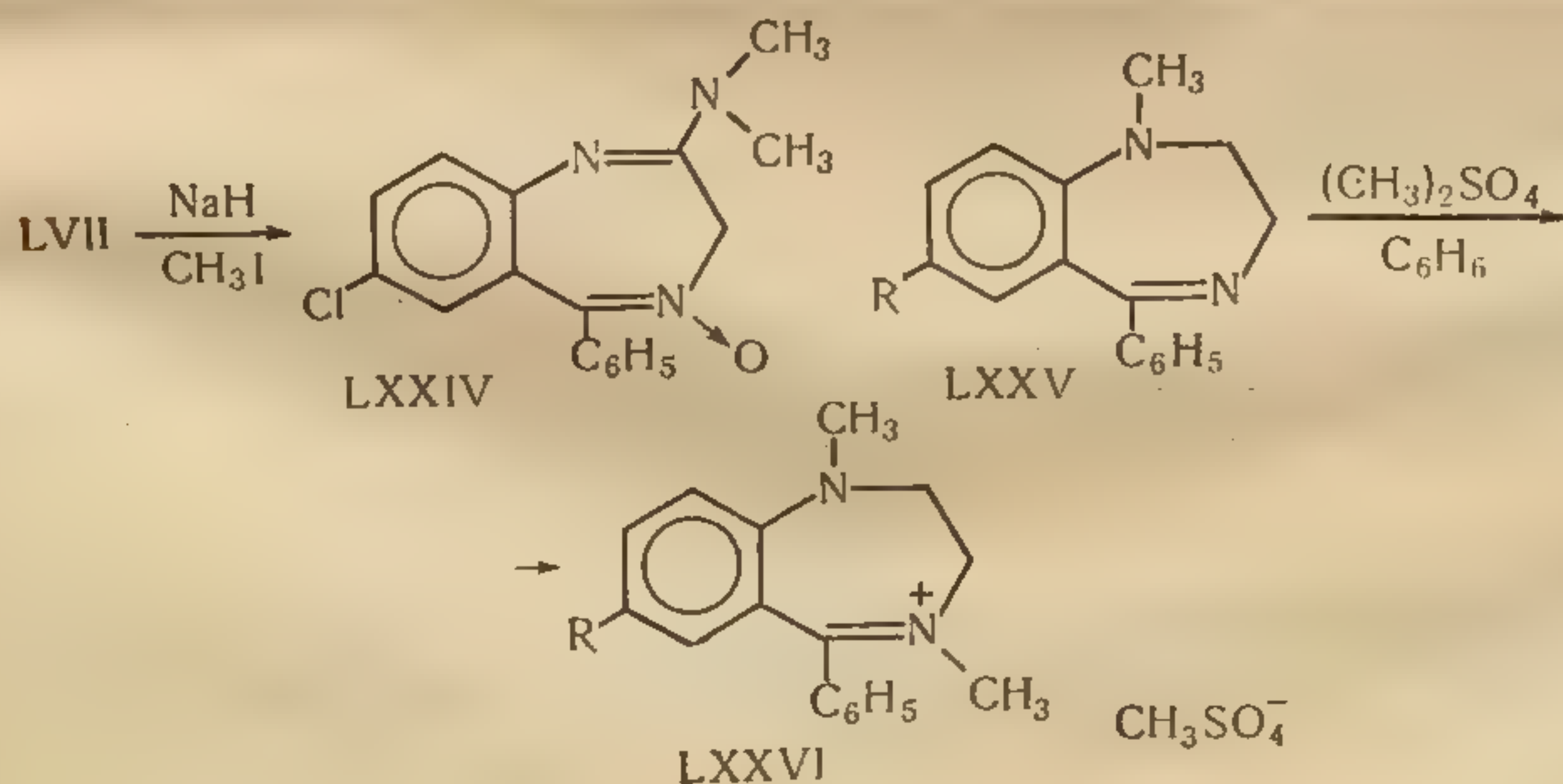
пин-2-оны получают при взаимодействии соединений VIII с муравьиной кислотой в среде уксусного ангидрида [38]. Действие изоцианатов и изотиоцианатов на 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны приводит к соответствующим 1-карбамоильным производным [39—41].

При ацилировании тетрагидро-1,4-бенздиазепинов, незамещенных в положениях 1 и 4, проявляется различная основность атомов N¹ и N⁴. Действие *n*-толуолсульфохлорида [42] и уксусного ангидрида в присутствии триэтиламина [43] на 1,4-бенздиазепины LXXI дает только монотозильное LXXII и моноацетильное производные LXXIII, что, очевидно, связано с большей основностью атома N¹ по сравнению с N²:

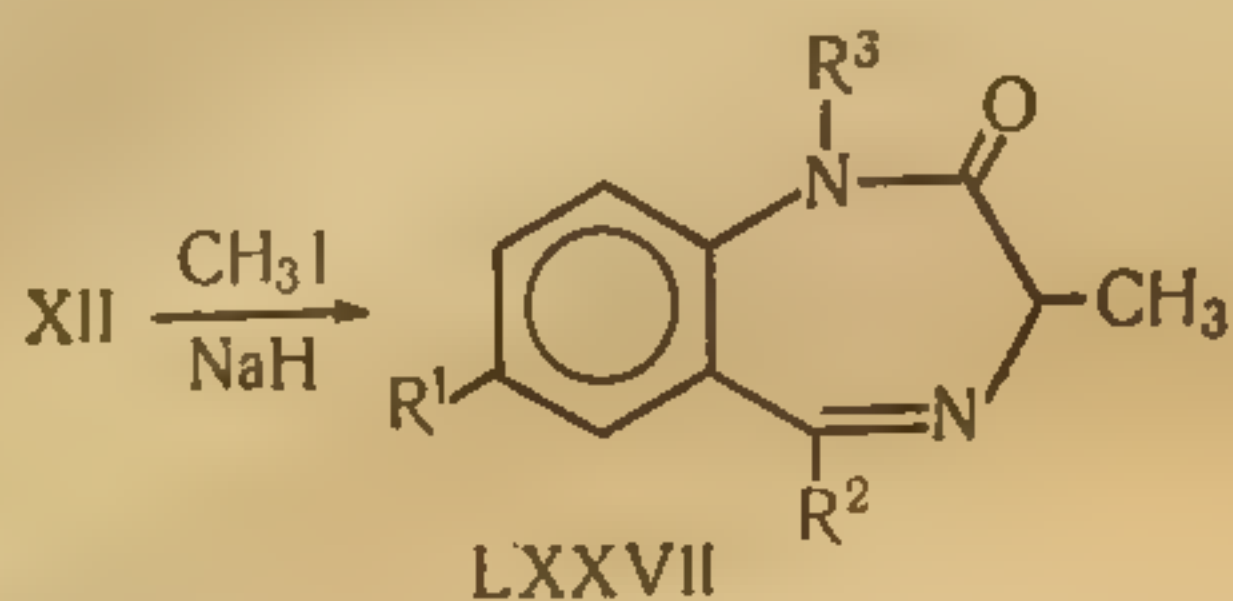


АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЛКОКСИЛИРОВАНИЕ

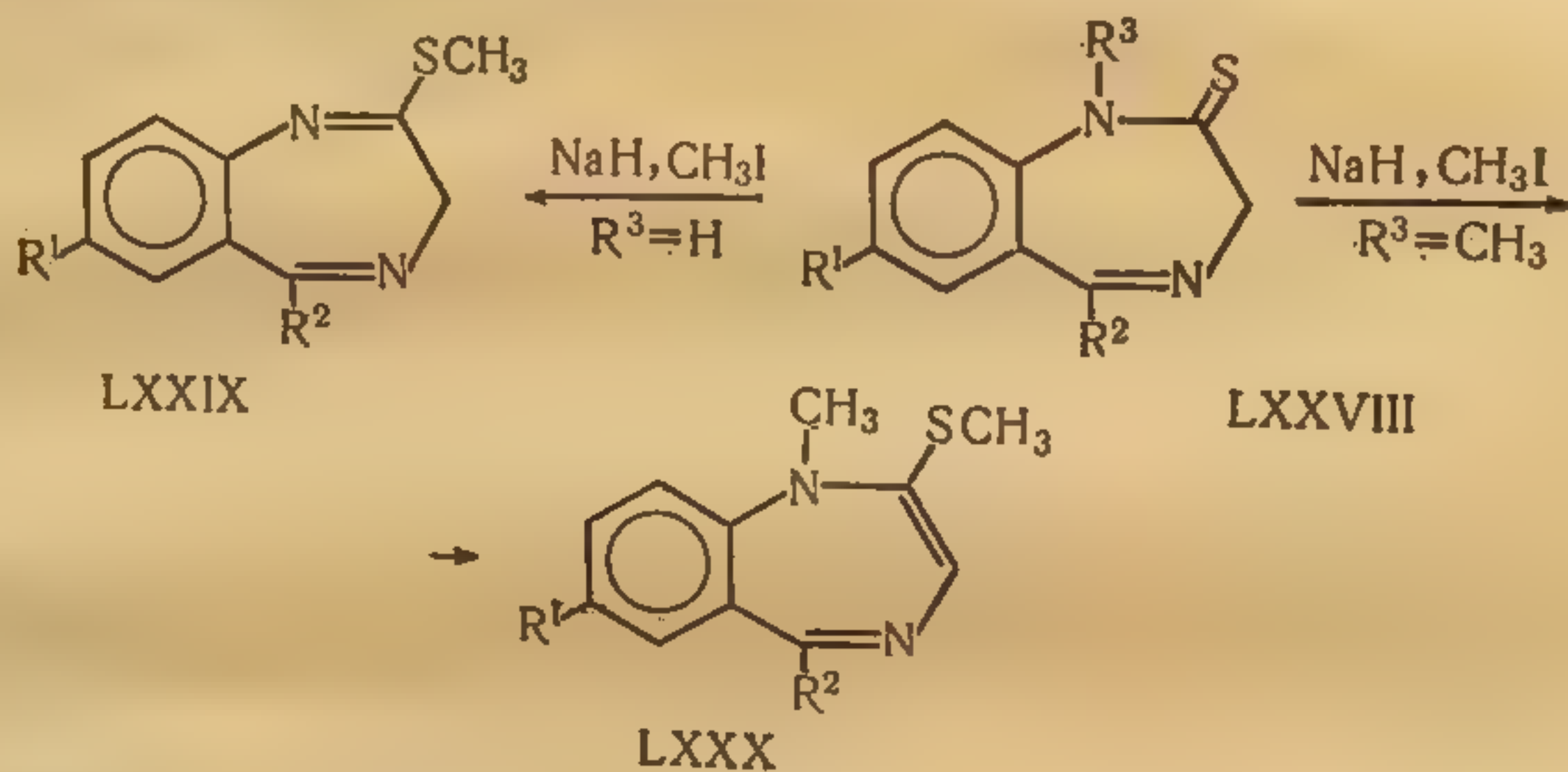
1,4-Бенздиазепины алкилируются по положениям 1 и 4, а иногда по положению 3. Кроме того, реакцией алкилирования различные группы можно ввести в качестве заместителей в уже имеющиеся заместители. Чаще всего алкилирование проводят в присутствии оснований (NaNH , NH_2Na , CH_3ONa , щелочи и т. д.) [4, 21, 44]. Используя различную основность атомов азота в таких соединениях, как 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бенздиазепины, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бенздиазепиноны и 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бенздиазепиндионы,



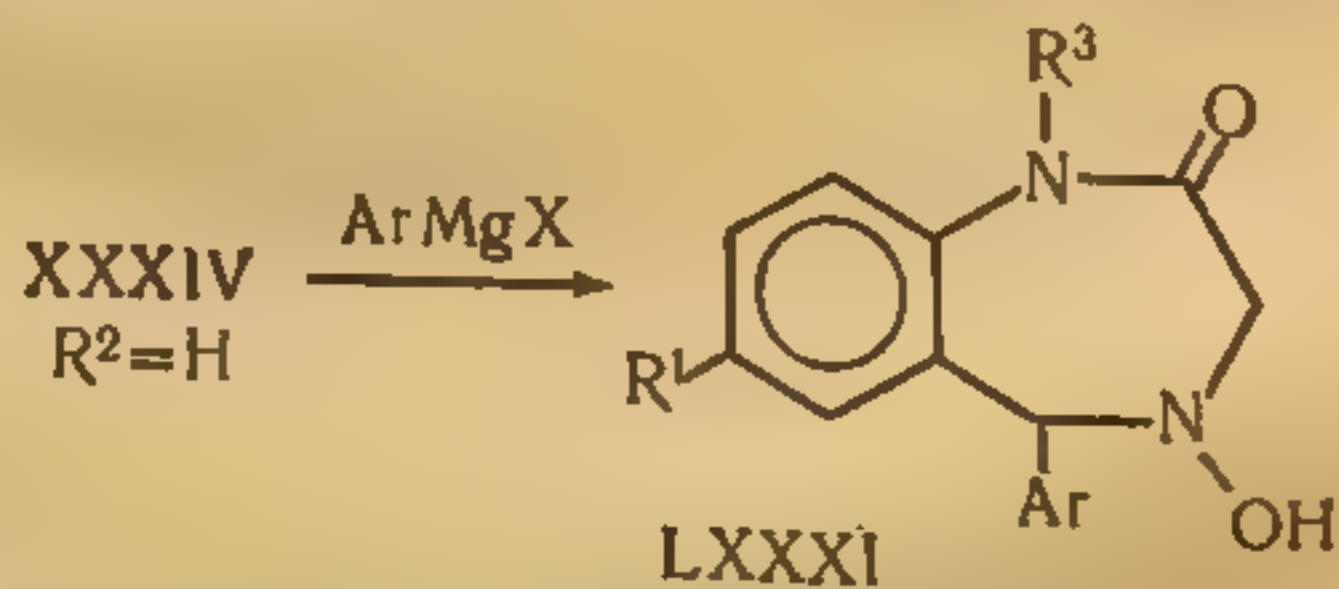
можно заместители вводить как в положения 1 или 4, так и в оба положения [10, 23, 45, 46]. Кипячение в ацетоне веществ I с метилйодидом, как уже отмечалось, дает четвертичные соли III. 1-Метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины при кипячении с диметилсульфатом в бензоле образуют метилсульфонаты LXXVI [47].
 Имеется указание на то, что метилирование 1-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с помощью метилйодида и гидрида натрия протекает по положению 3 [48]:



4-Окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов алкилируются в присутствии оснований в положении 1. 4-Окиси 2-метокси-7-хлор-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепины получают при действии на вещество XXXIV ($R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$) диазометаном [49]. 1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионы алкилируются по атому серы с образованием 2-метилмеркапто-3Н-1,4-бенздиазепинов либо 1Н-1,4-бенздиазепинов [50, 51]:

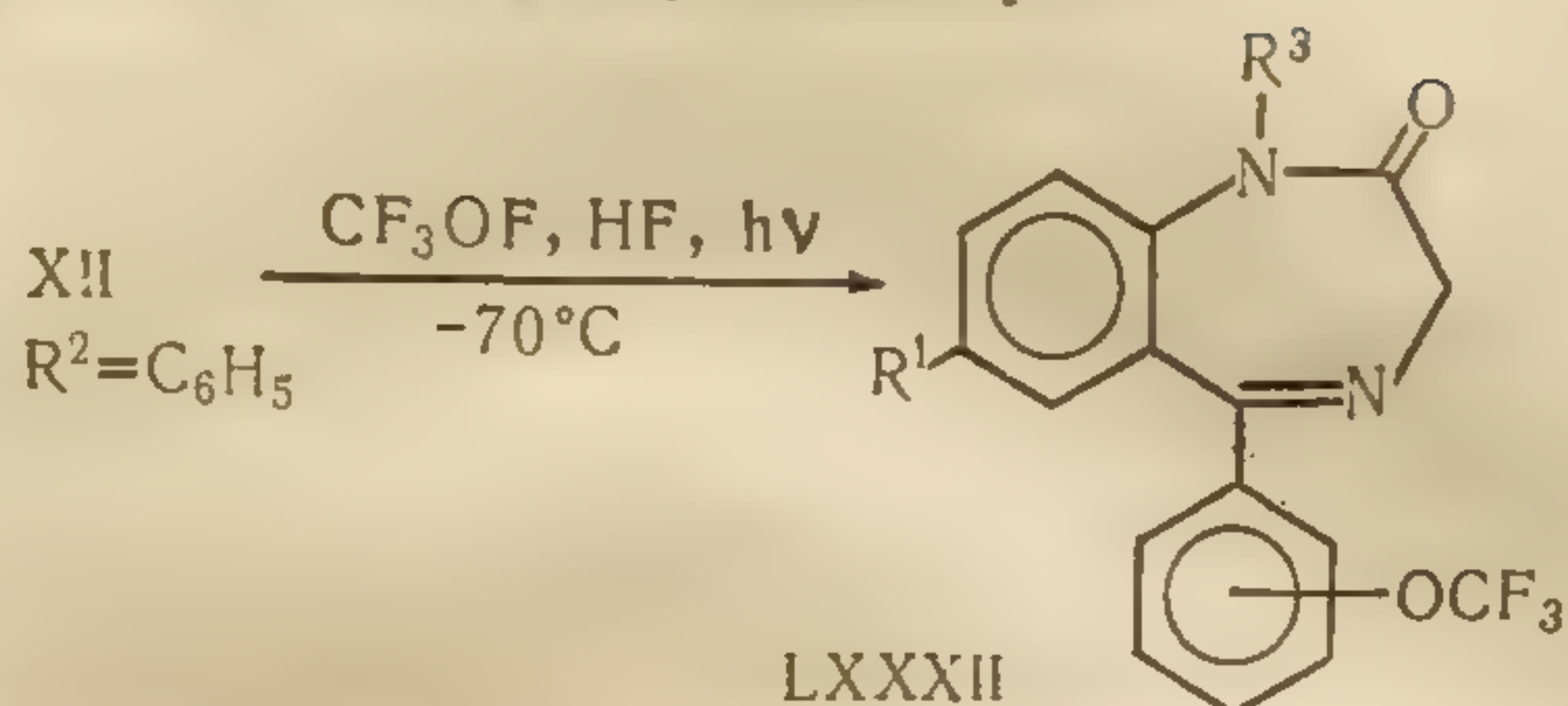


Введение в положение 5 арильных остатков реакцией 4-окисей XXXIV ($R^2 = \text{H}$) с реактивами Гриньяра сопровождается восстановлением азометиновой и $\text{N} \rightarrow \text{O}$ связей [52]:



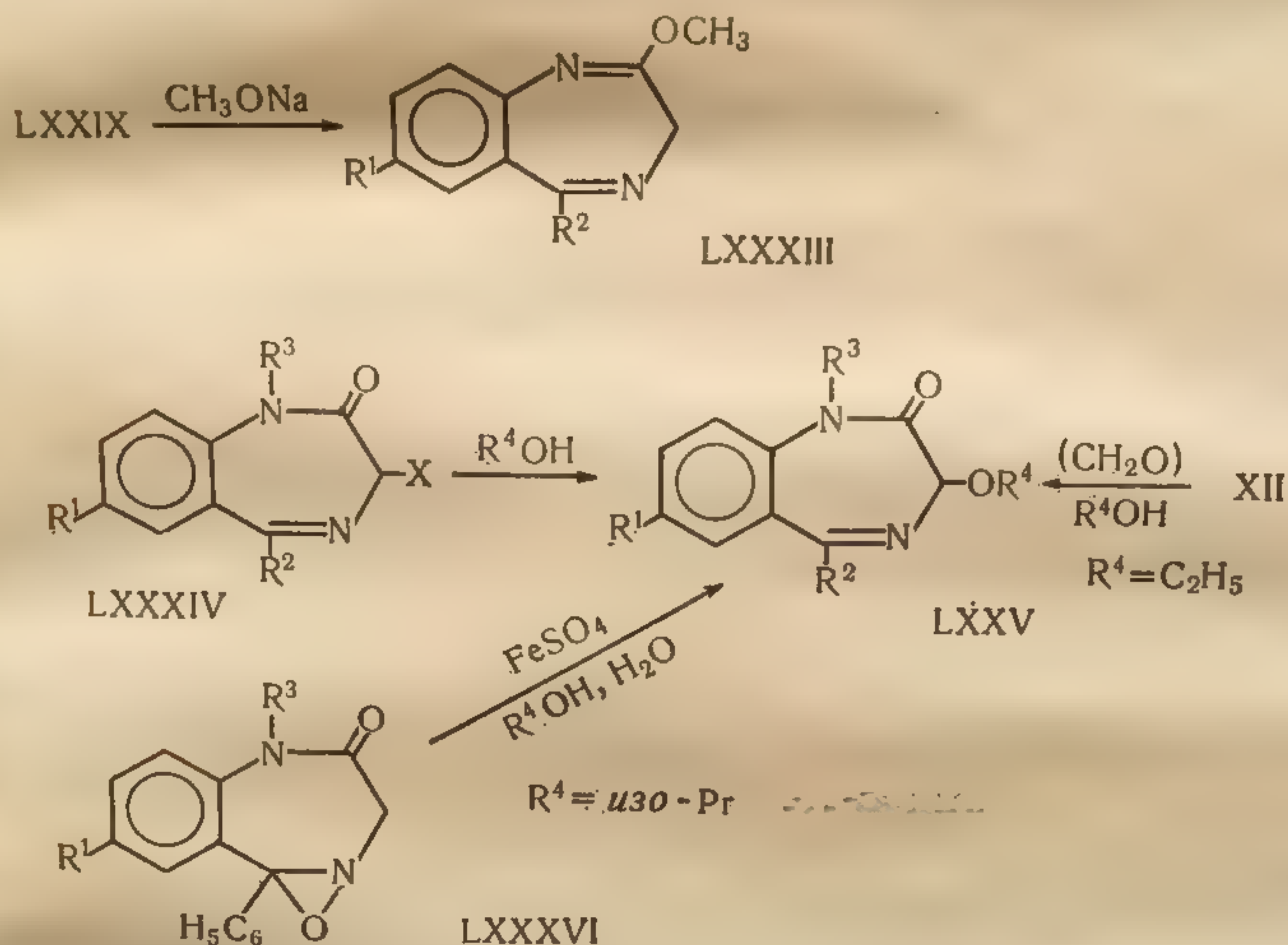
В случае облучения соединений XII ($R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) при температуре -70°C в присутствии HF и CF_3OF протекает радикальное трифторметоксилирование в фенильном ядре [53], причем обра-

зуется смесь орто-, мета- и пара-изомеров:

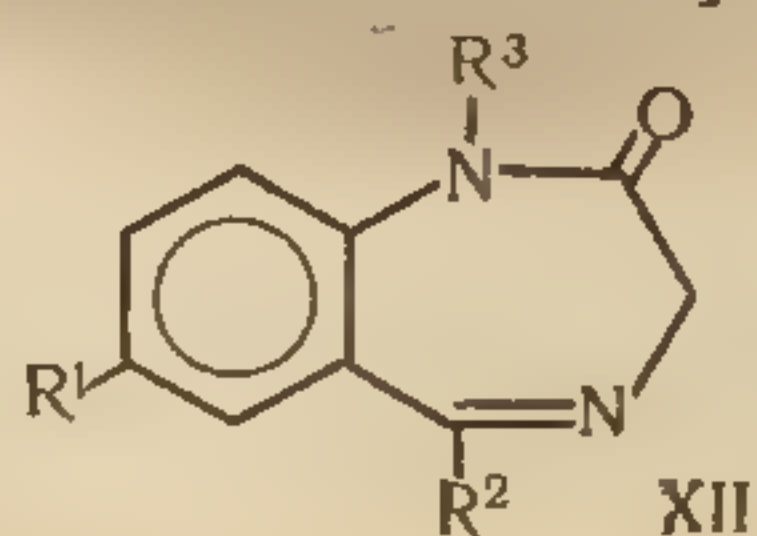


Алкоксипроизводные 1,4-бенздиазепинов получают, как описано выше, действием алкоголятов на 3-окиси 2-хлорметилхиназолинов (см. главу 2), диазометана на 4-окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, а также замещением метилмеркаптогруппы в веществах LXXIX с помощью алкоголятов на алкоксил [50].

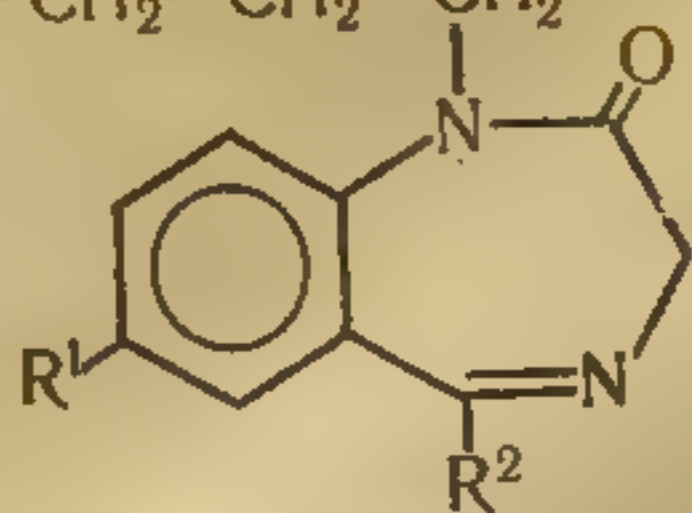
3-Алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны LXXXV образуются при действии спиртов на 3-галоген-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны [54, 55] нагреванием веществ XII с параформом в этаноле [56], а также действием сульфата железа в водно-изопропанольной среде на оксазиридинобенздиазепиноны LXXXVI [57]:



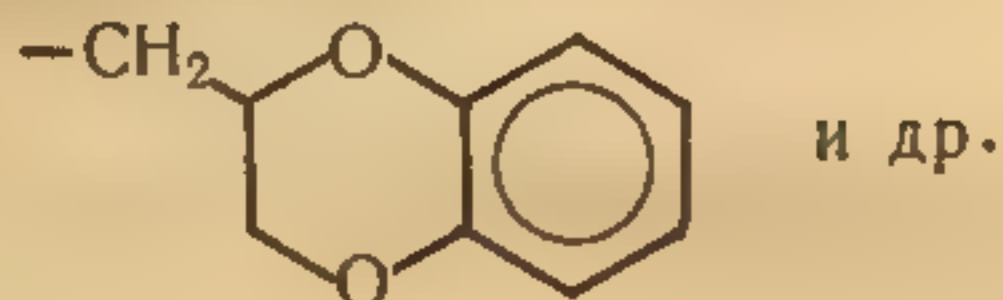
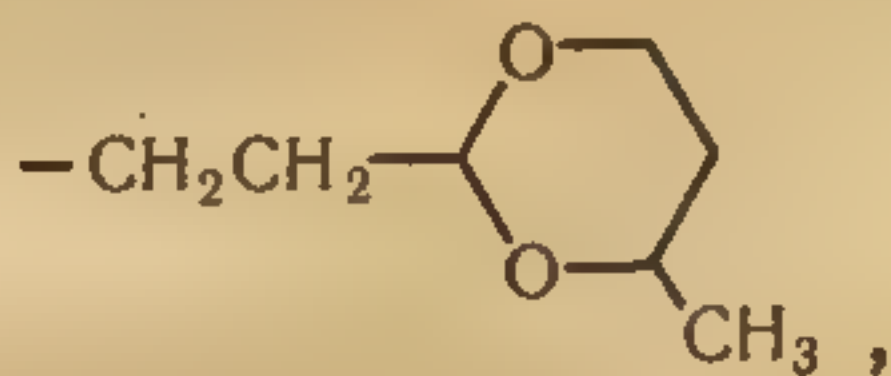
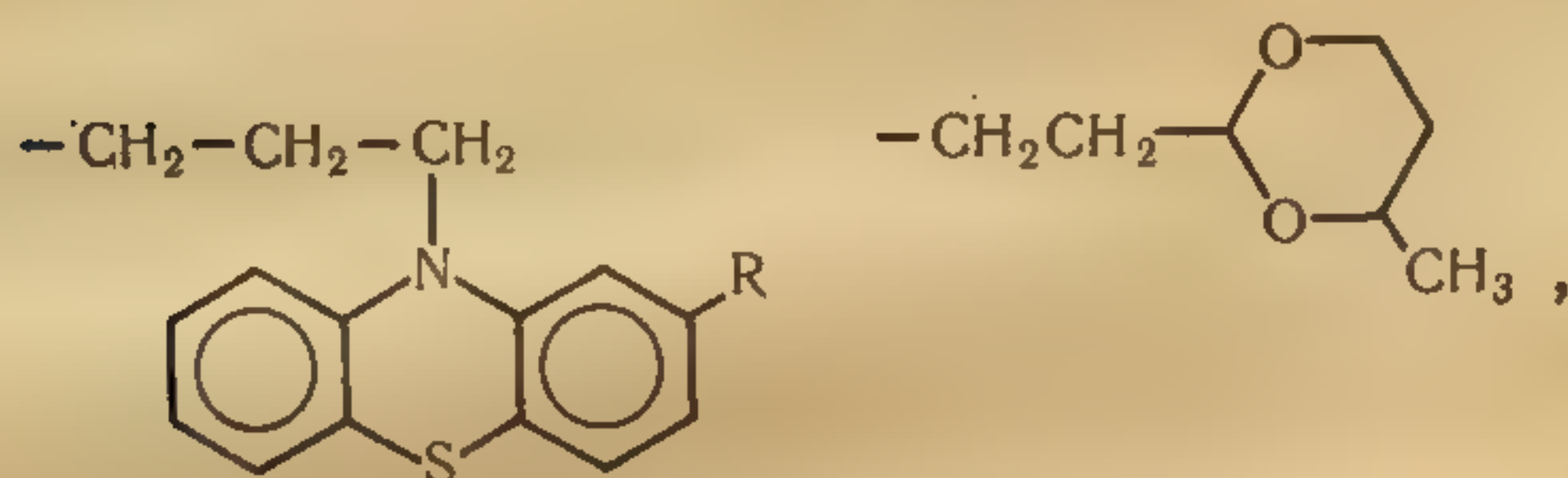
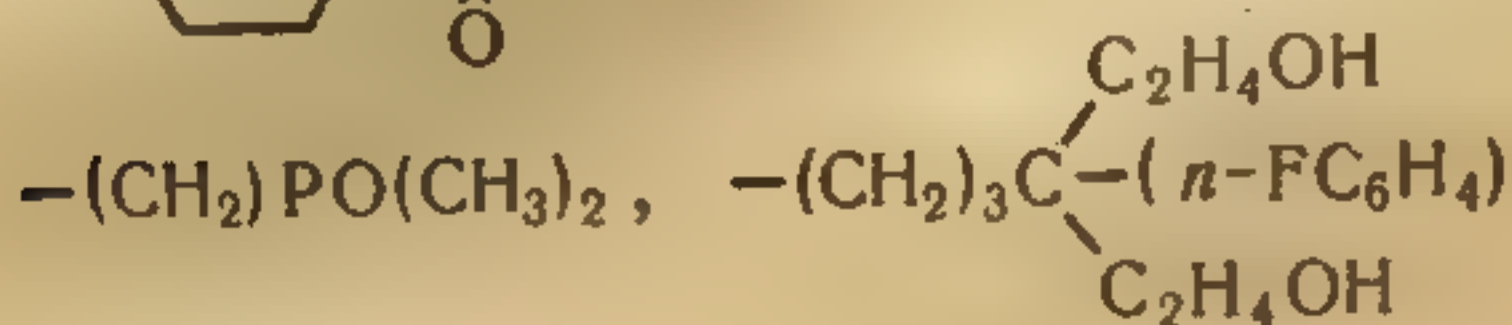
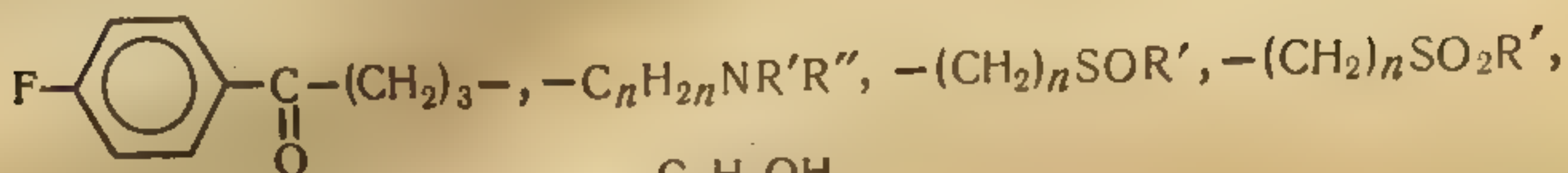
Реакцией алкилирования 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов I получен ряд соединений типа XII, обладающих интересными фармакологическими свойствами [59—69]:



$R^3 = -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, CH_2- (cyclopropyl), $(CH_2)_2OCOR^1$,



$-CH_2CN$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, C_2F_5 ,



и др.

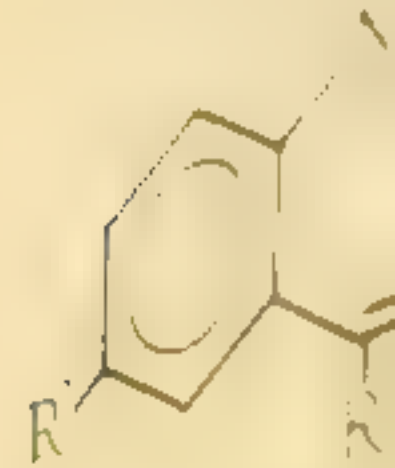
ОКИСЛЕНИЕ

3Н-1,4-Бенздиазепины и их дигидропроизводные окисляются до соответствующих N-окисей с помощью надкислот или перекиси водорода (схема 8) [69—72]. 1,2,3,4-Тетрагидро-1,4-бенздиазепин-4-олы XСII при действии окиси ртути дают смеси изомерных 4-окисей дигидро-1,4-бенздиазепинов XСIII и XСIV [73]. Двуокись марганца окисляет 4-окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов XСIII до N-окисей 3Н-1,4-бенздиазепинов [73].

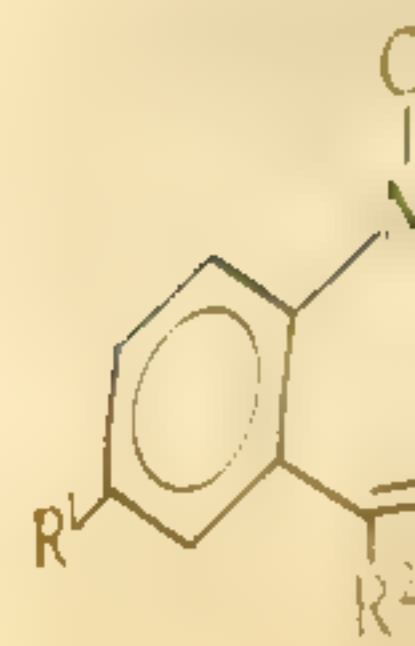
Дигидро-, тетрагидро-1,4-бенздиазепины и тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны окисляются четырехокисью рутения, хромовым ангидридом, двуокисью селена, окисью серебра до бенздиазепинов XII [74—76]. Как показано на схеме 9, 1-алкил-тетрагидро-1,4-бенздиазепины XСVII окисляются в дигидробенздиазепиноны XII при помощи четырехокиси рутения, тогда как хромовый ангидрид (а также двуокись селена и окись серебра) окисляют бенздиазепины XСVII в тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны XСVI ($R^3 = CH_3$) и тетрагидро-1,4-бенздиазепины-2,5-дионы XIX ($R^3 = CH_3$).

2-Хлорметил- XСVIIIa и 2-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины XСVIIIб окисляются перманганатом калия [77] и хромовым ангидридом соответственно [78, 79] до бенздиазепинов XII. Четырехокись рутения окисляет 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиа-

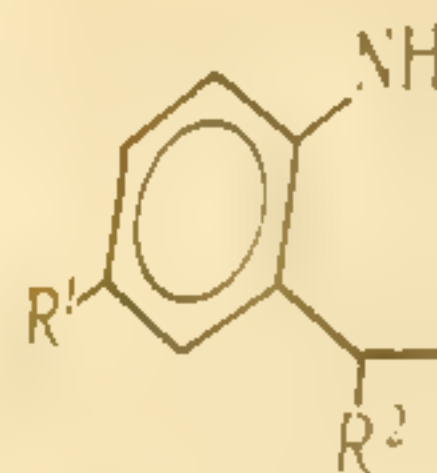
Схема 8



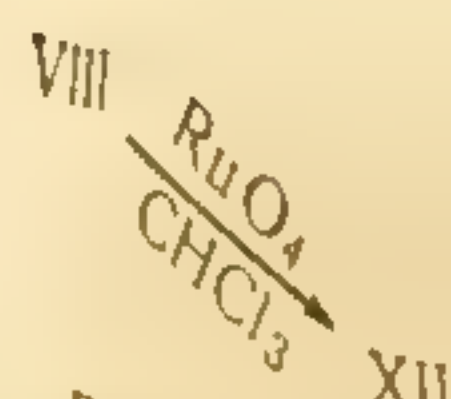
LXXXVII



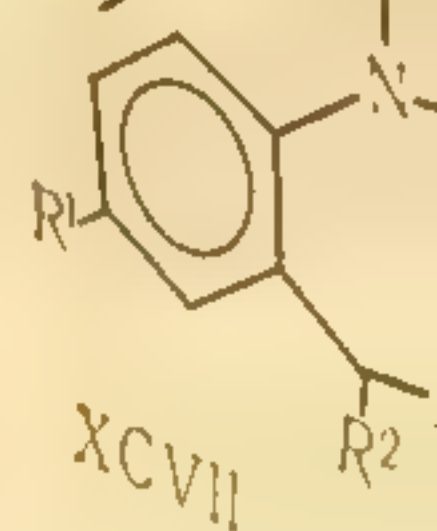
LXXXIX



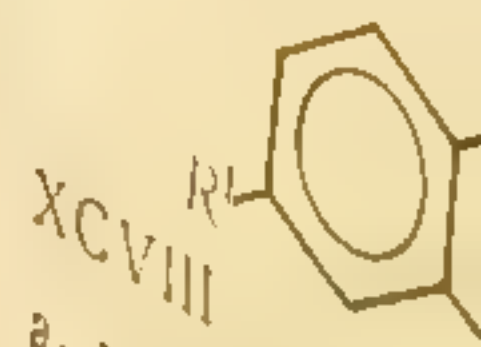
XСII



XСIII

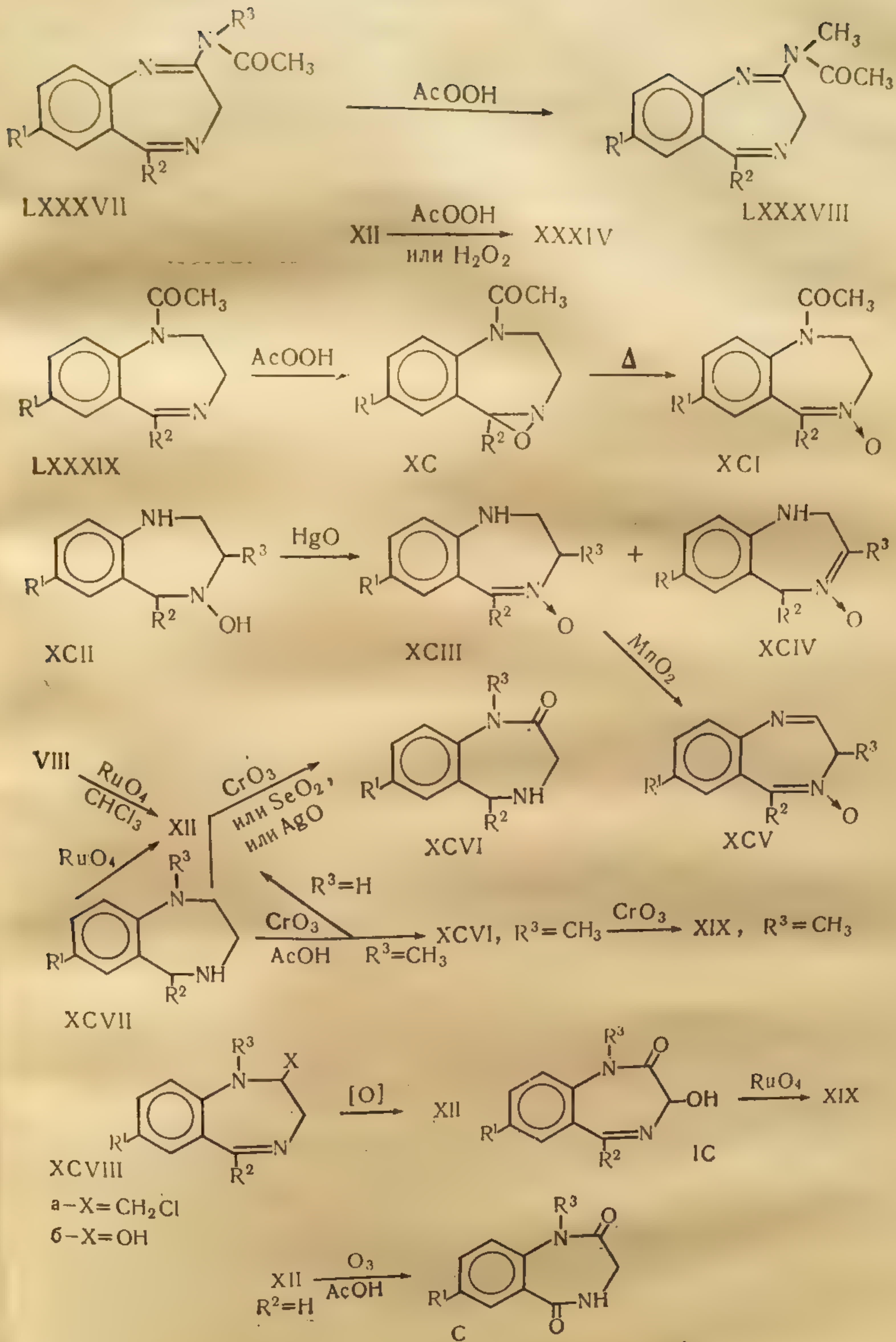


XСVII



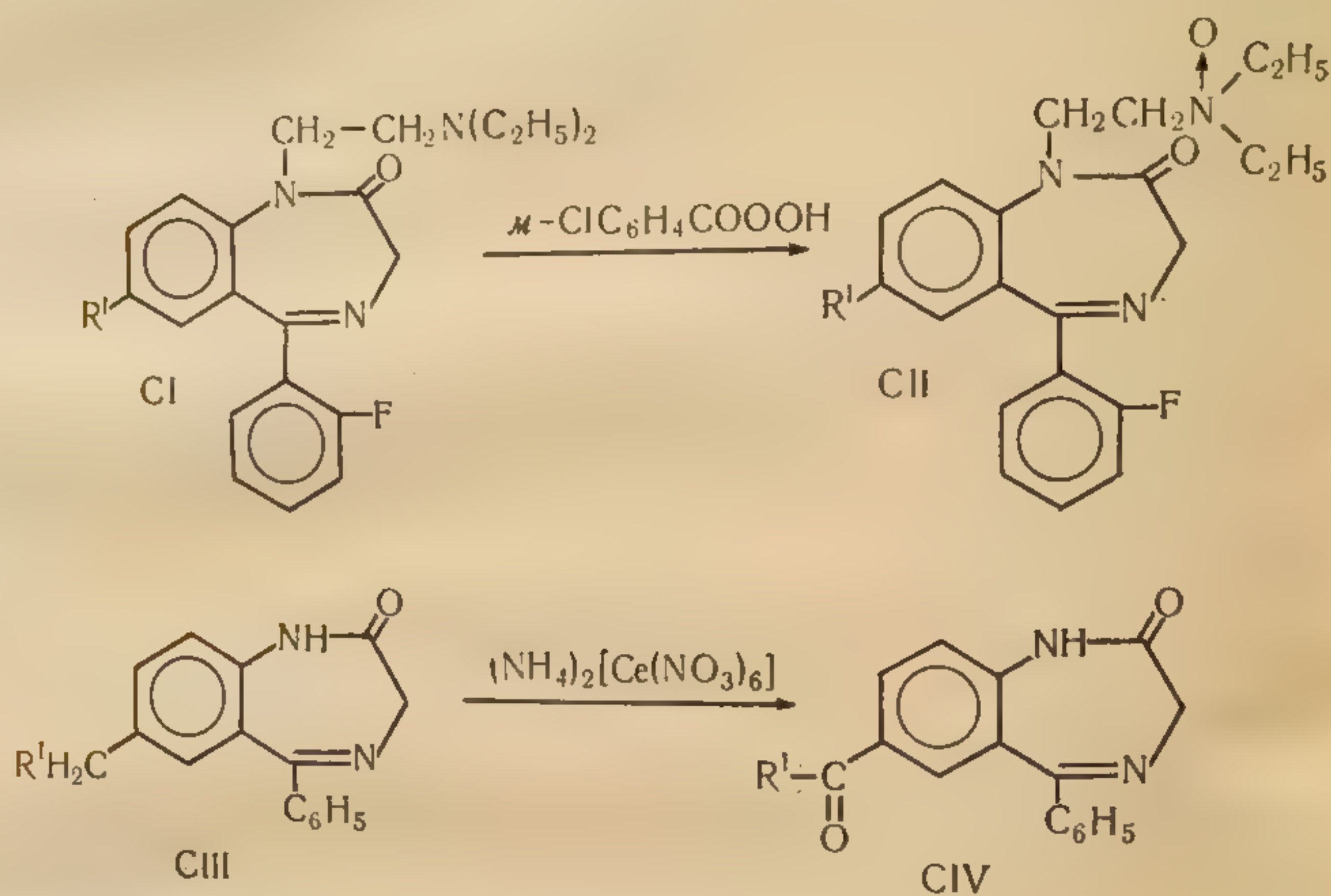
XСVIII

a-X=CH₂Cl
б-X=OH

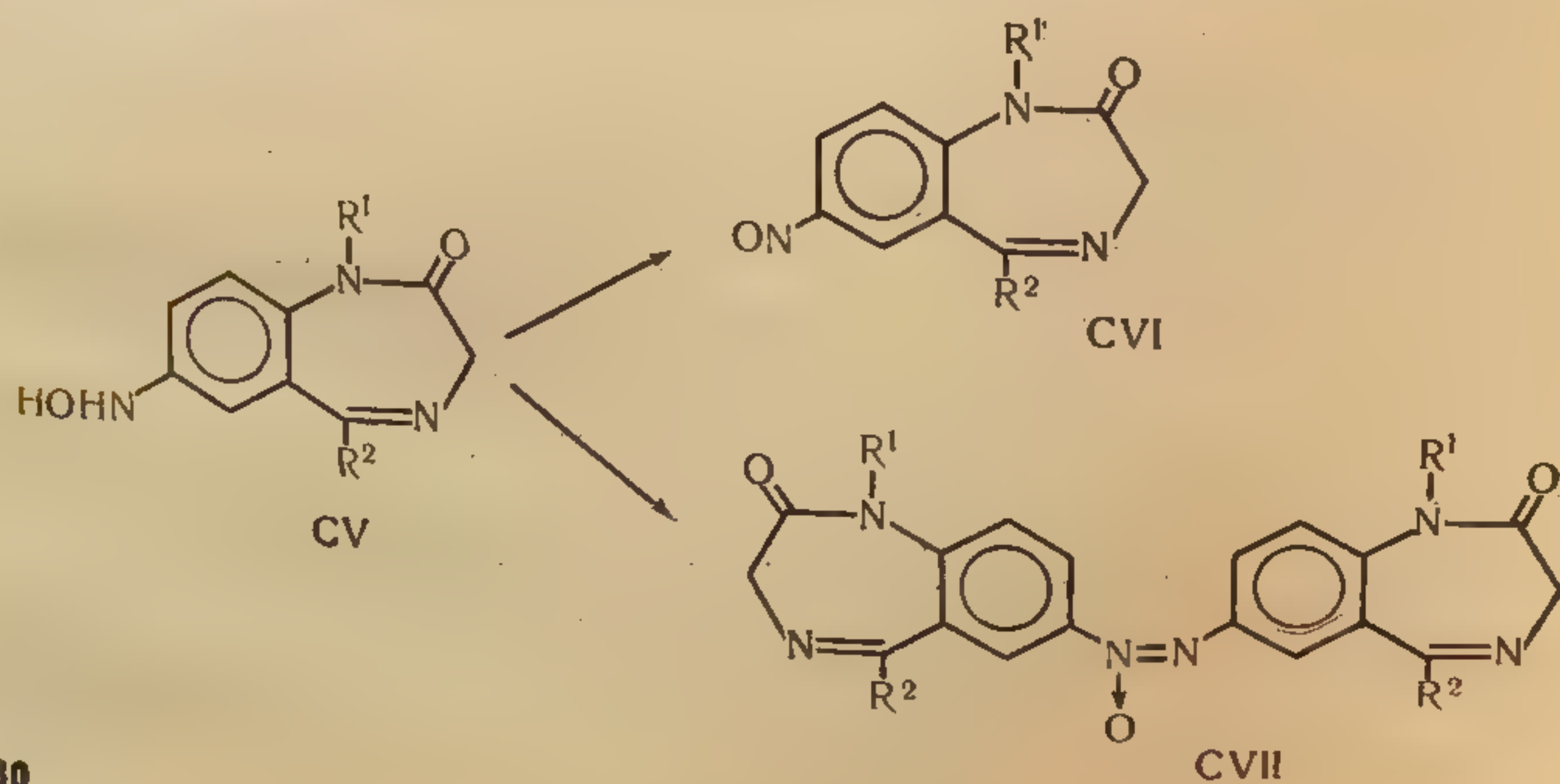


зепин-2-оны IC до нестабильных α -дикарбонильных производных XIX [76]. Озонирование 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов, незамещенных в положении 5, приводит к 2,5-дионам C [80].

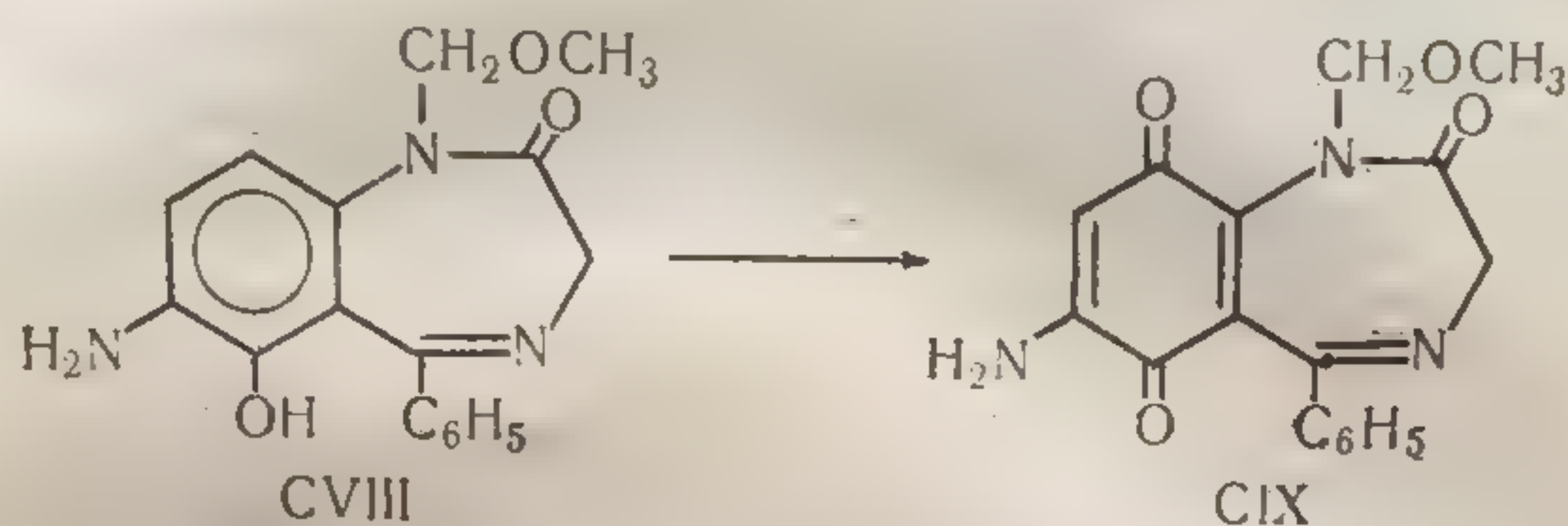
Описано фотохимическое окисление XCVI и XCVII до соответствующего тетрагидро-1,4-бенздиазепинов XCVI и XCVII до соответствующих дигидропроизводных XII и XCVIII ($X = O$) [81], окисление *m*-хлорнадбензойной кислотой соединений CI до N-окисей CII [82], получение 7-ацил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов CIV действием гексанитроцеррата аммония на соответствующие 7-алкилпроизводные CIII [83]:



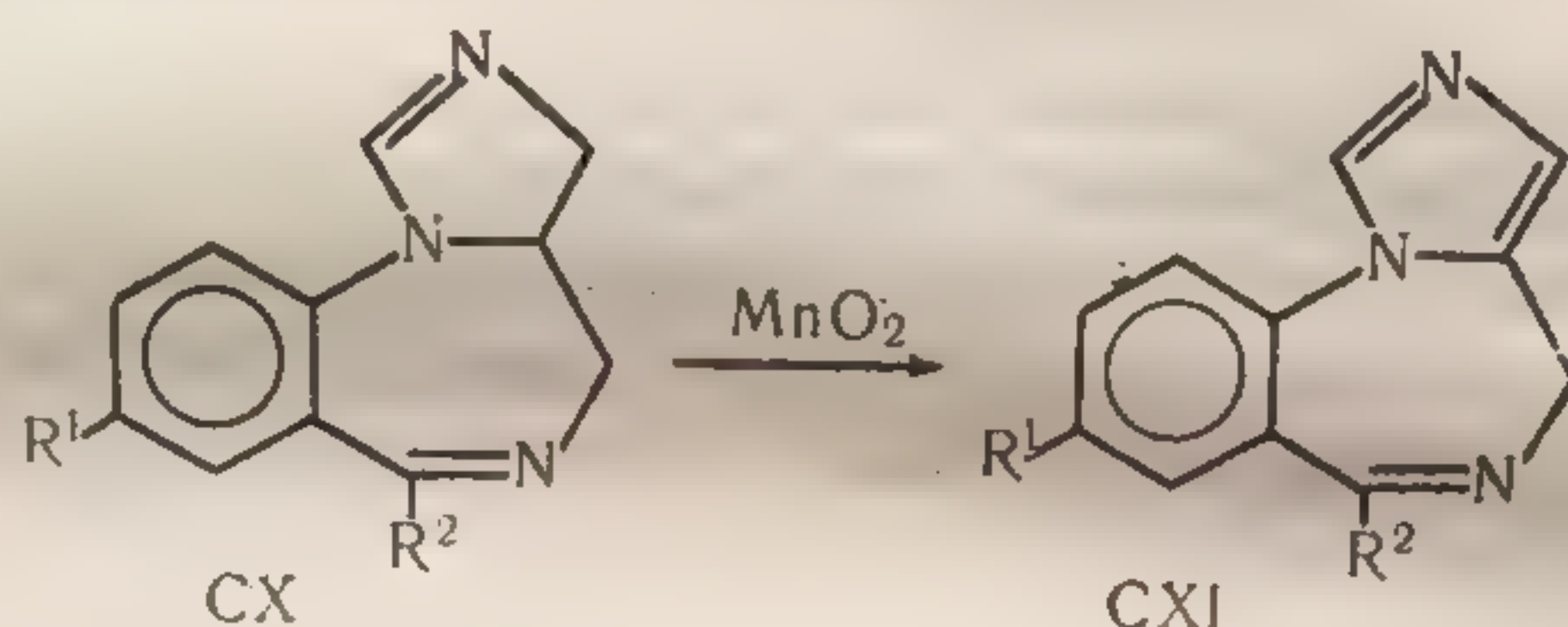
Окисление 7-гидроксиламино-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов CV дает нитропроизводное CVI и азоксипроизводное CVII [84]:



Окисление солью Фреми бенздиазепинона CVIII привело к бензохинонодiazепину CIX [84]:



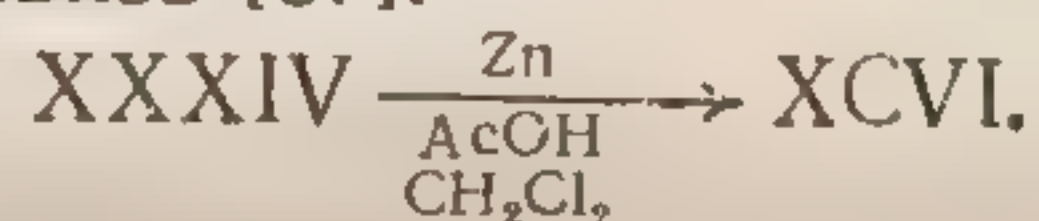
Двуокись марганца окисляет дигидроимидазо-1,4-бенздиазепины CX до имидазопроизводных CXI [85]:



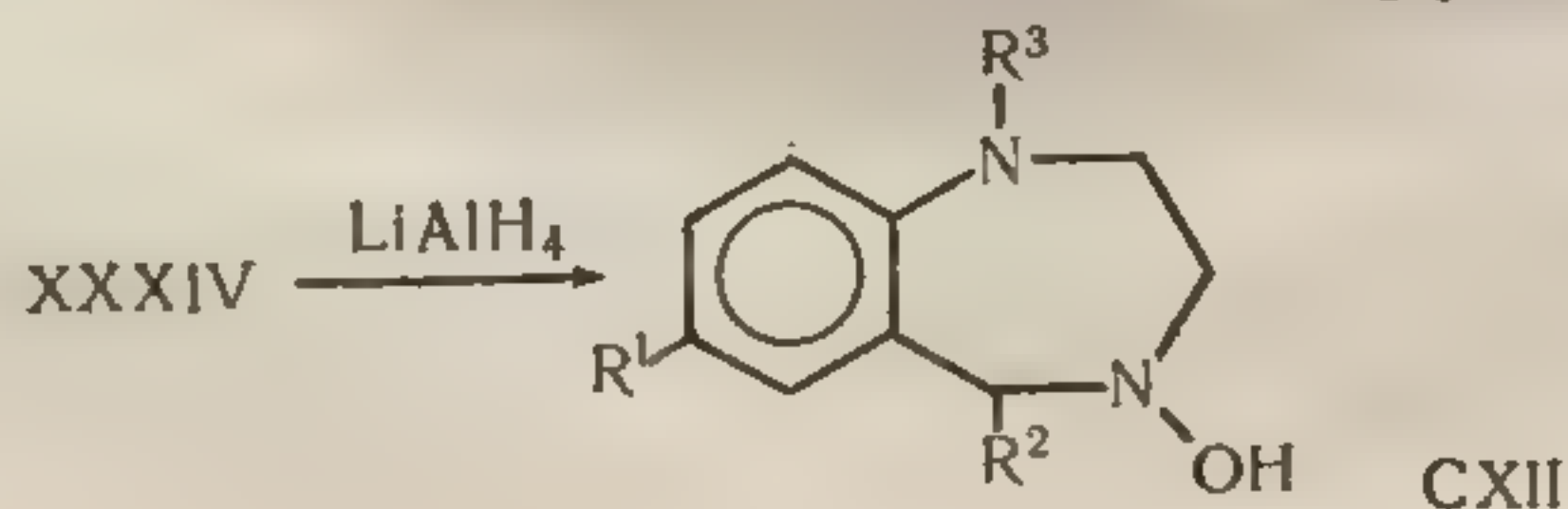
ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Подробно изучены реакции восстановления производных 1,4-бенздиазепинов. Разработанные методы гидрирования соединений данного класса часто позволяют проводить селективное восстановление того или иного фрагмента молекулы.

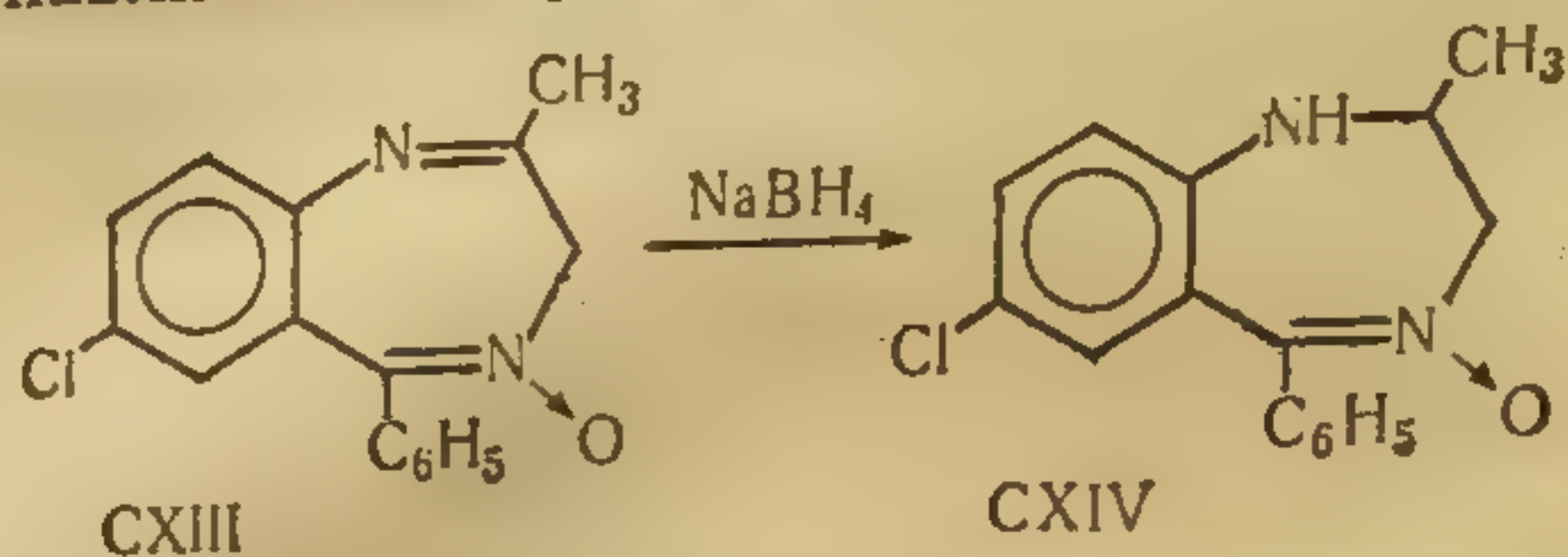
Как отмечалось в главе 2, N-окиси 1,4-бенздиазепинов восстанавливаются до соответствующих дезоксидных производных треххлористым фосфором, водородом в присутствии никеля Ренея или железным порошком в среде уксусной кислоты [8, 21, 86]. При восстановлении N-окисей соединений XXXIV цинковой пылью в уксусной кислоте помимо связи N→O восстанавливается и соседняя азометиновая связь [87]:



N-Окиси 1,4-бенздиазепинов восстанавливаются до 4-оксипроизводных комплексными гидридами (алюмогидридом лития, боргидридом натрия, боргидридом аммония), дибораном, водородом на платиновом катализаторе, гриньяровскими реактивами. Одновременно с восстановлением связи N→O гидрируется соседняя азометиновая связь, а в случае бенздиазепин-2-он-4-окисей наблюдается также (при применении в качестве восстановителя алюмогидрида лития) восстановление карбонильной группы [3, 8, 37, 72]:

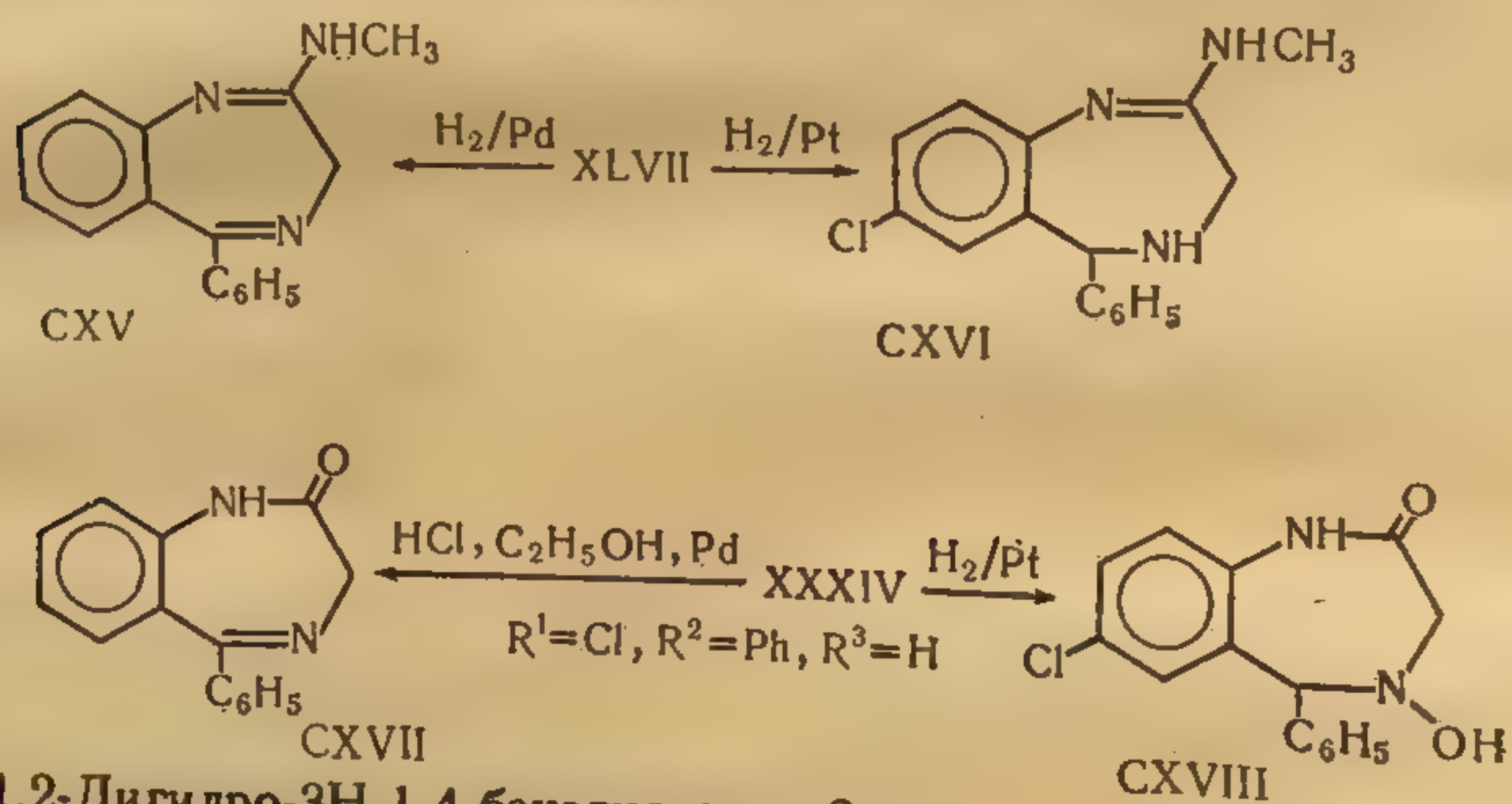


В отличие от других N-окисей 1,4-бенздиазепинов соединение CXIII восстанавливается боргидридом натрия до 4-окиси CXIV [73]:

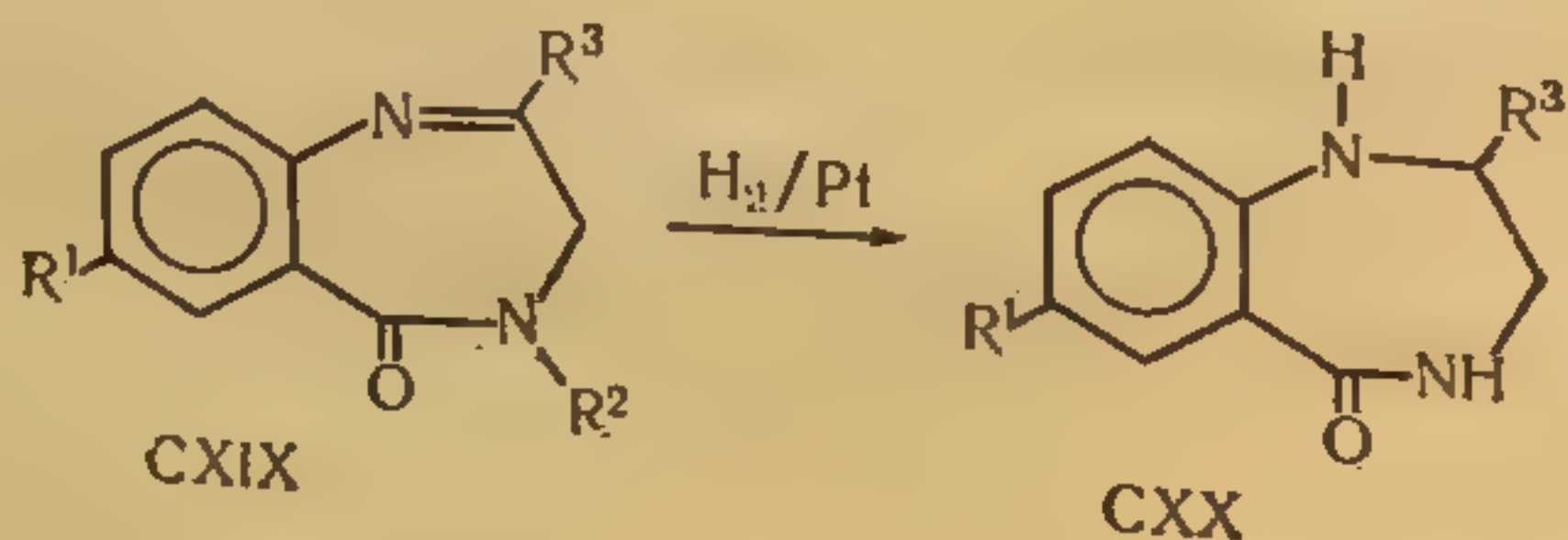


Соединение CXIII восстанавливается водородом над никелем Ренея до 7-хлор-5-фенил-2-метил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепина [73].

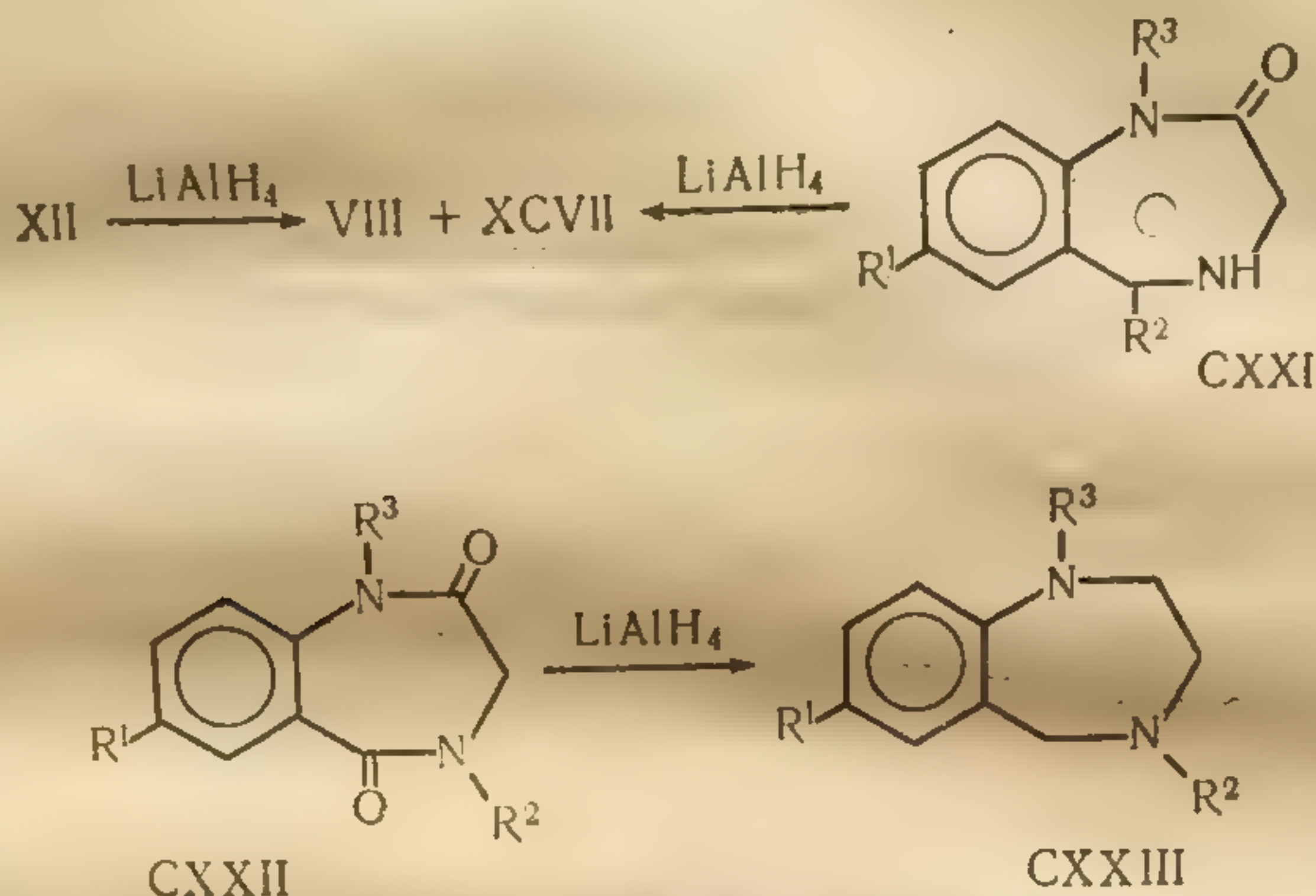
Хлордиазепоксид по-разному восстанавливается водородом на палладиевом и платиновом катализаторах: в первом случае восстановление идет с элиминированием атома хлора из положения 7 и атома кислорода аминоксидной группы, во втором — восстанавливается аминоксидная группа и примыкающая к ней азометиновая связь [8]. Несколько иные различия отмечены при восстановлении на палладиевом и платиновом катализаторах соединения XXXIV ($R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$). Если на палладиевом катализаторе, как и при восстановлении хлордиазепоксида, элиминируются атом хлора и атом кислорода из положений 7 и 4 соответственно, то гидрогенизация на платине данной N-окиси приводит к 4-окситетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-ону CXVIII [3, 21]:



1,2-Дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны и 3,4-дигидро-5H-1,4-бенздиазепин-5-оны гидрируются водородом на платине по азометиновым связям [71, 88]:

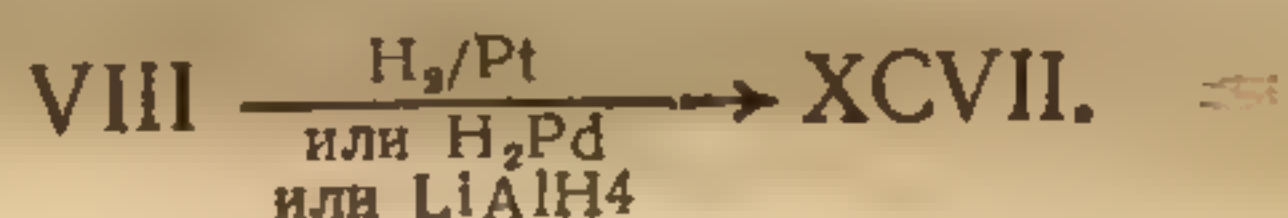


Алюмогидрид лития восстанавливает бенздиазепиноны и бенздиазепиндионы до дигидро- или тетрагидробенздиазепинов либо их смесей в зависимости от условий реакции [10, 20, 46] и строения субстрата [10, 20, 46, 89]. В случае 1,4-дизамещенных 1,4-бенздиазепин-2,5-дионов получают лишь тетрагидро-1,4-бенздиазепины CXXIII:

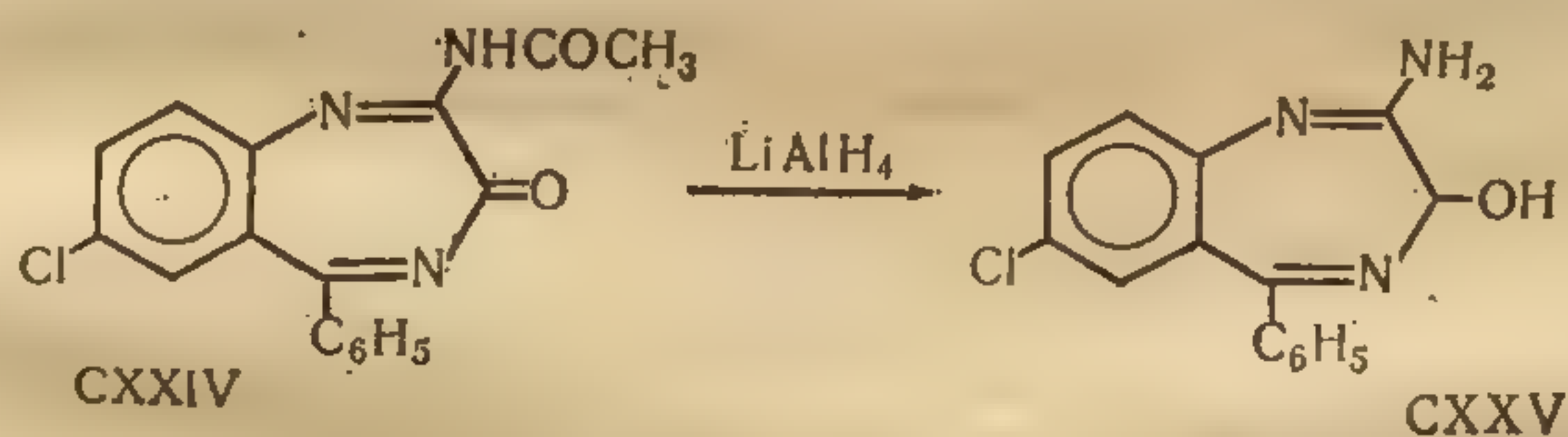


Соединения VIII и XCVII также образуются из веществ XII при их восстановлении боргидридом натрия в присутствии эфирата трехфтористого бора [90]. Более селективно протекает восстановление веществ XII дибораном при температуре -10°C . В этом случае получают только соединения VIII.

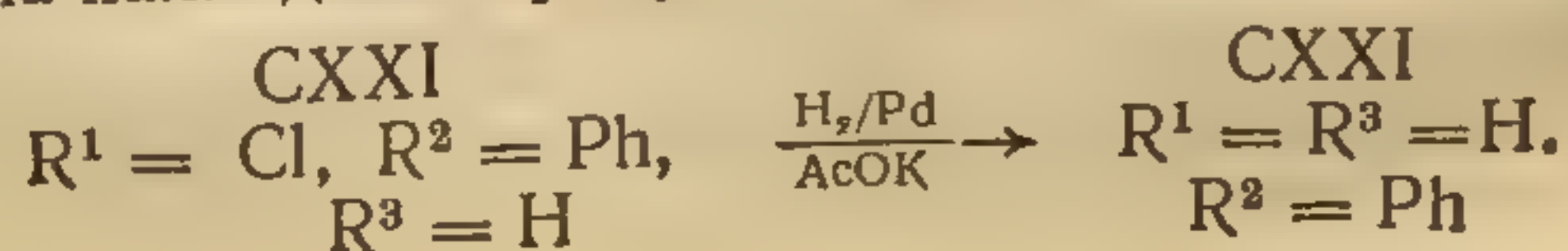
Дигидро-1,4-бенздиазепины VIII гидрируются до тетрагидро-1,4-бенздиазепинов алюмогидридом лития и водородом на платиновом и палладиевом катализаторах [10]:



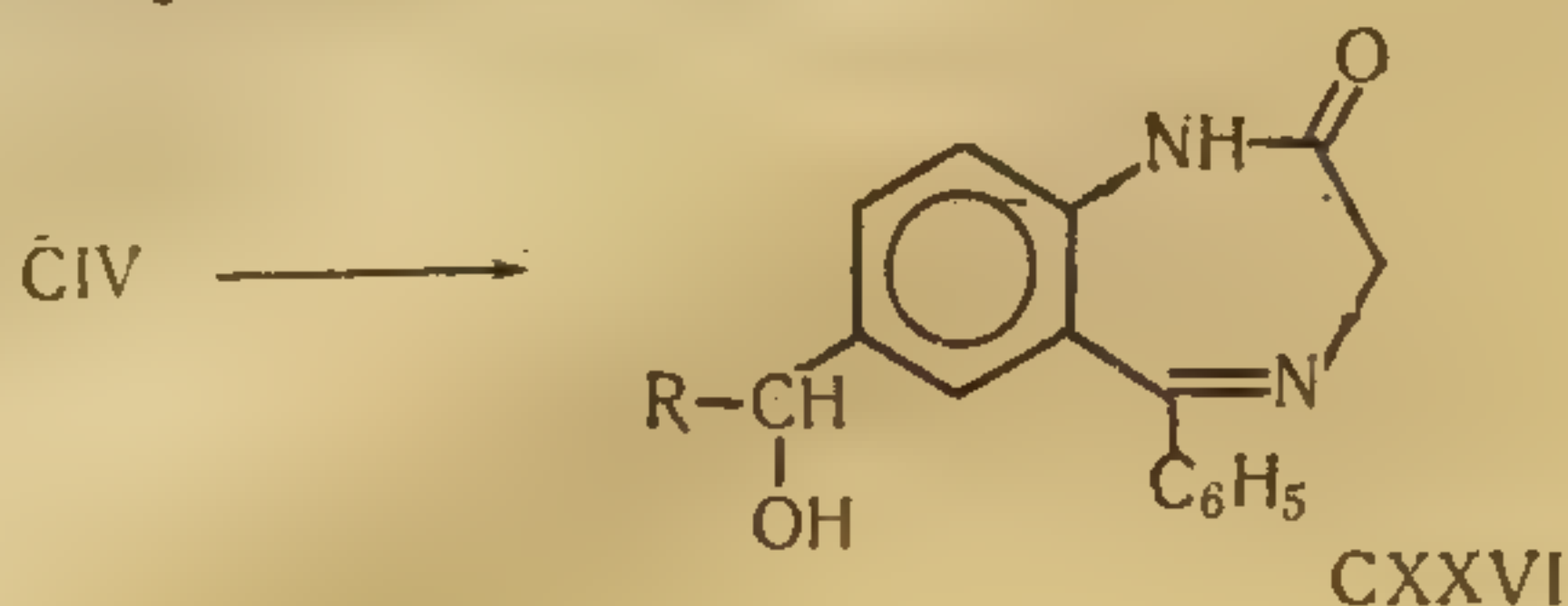
При восстановлении бенздиазепин-3-она CXXIV алюмогидридом лития образуется 2-амино-3-окси-1,4-бенздиазепин CXXV [24]:



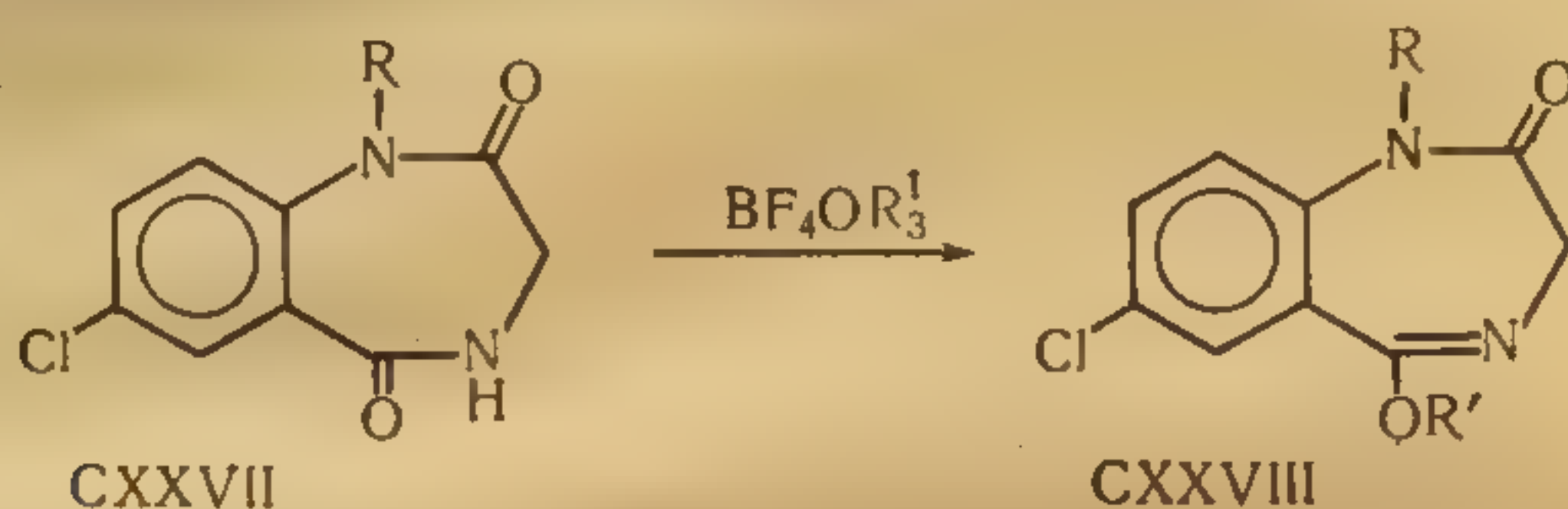
Гидрогенолиз связи $\text{C}-\text{Cl}$ протекает при восстановлении тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-она CXXI ($\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) водородом на палладии в присутствии ацетата калия [89]:



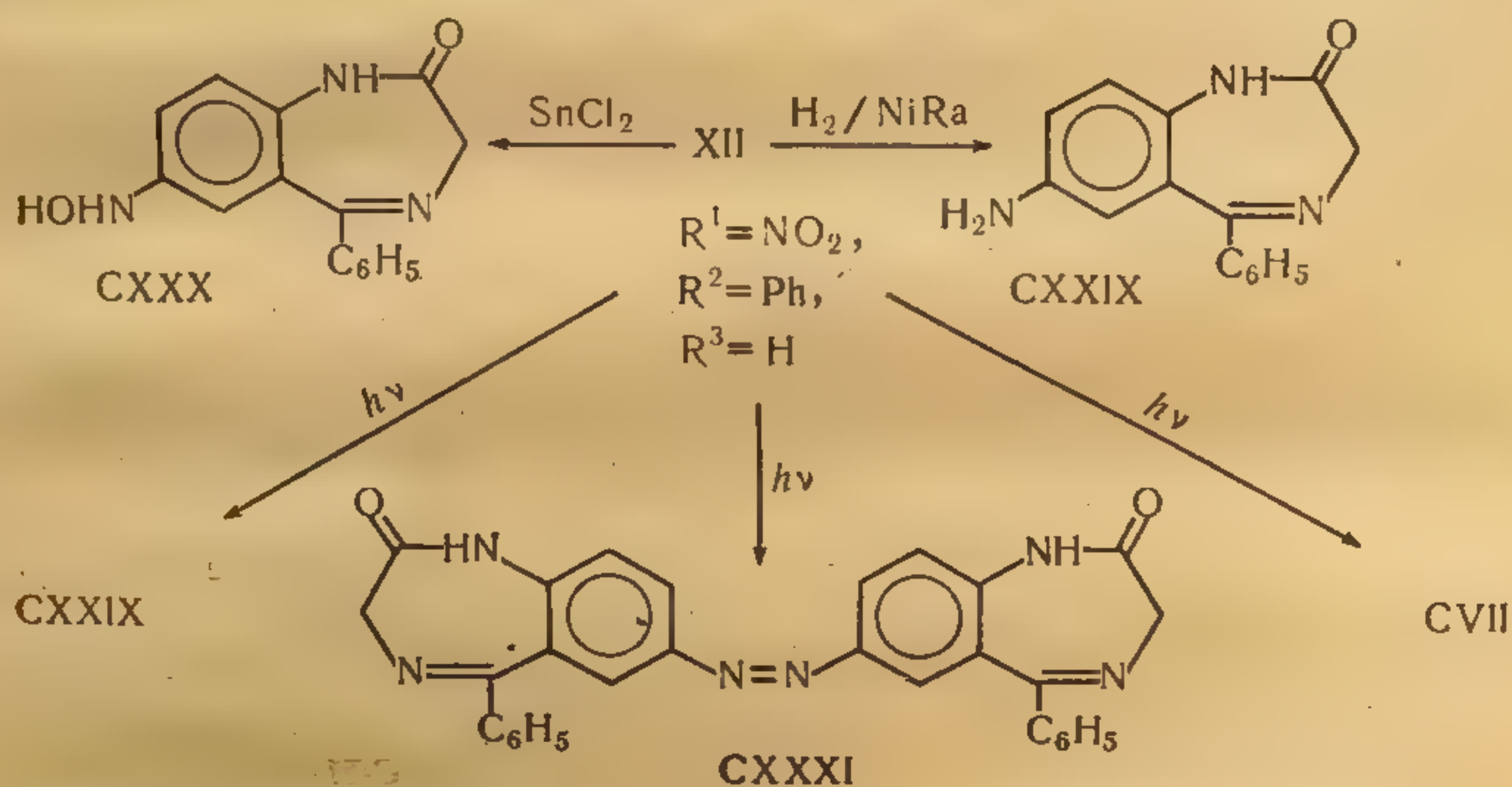
Описано селективное восстановление ацильной группы в соединениях CIV боргидридом натрия [91]:



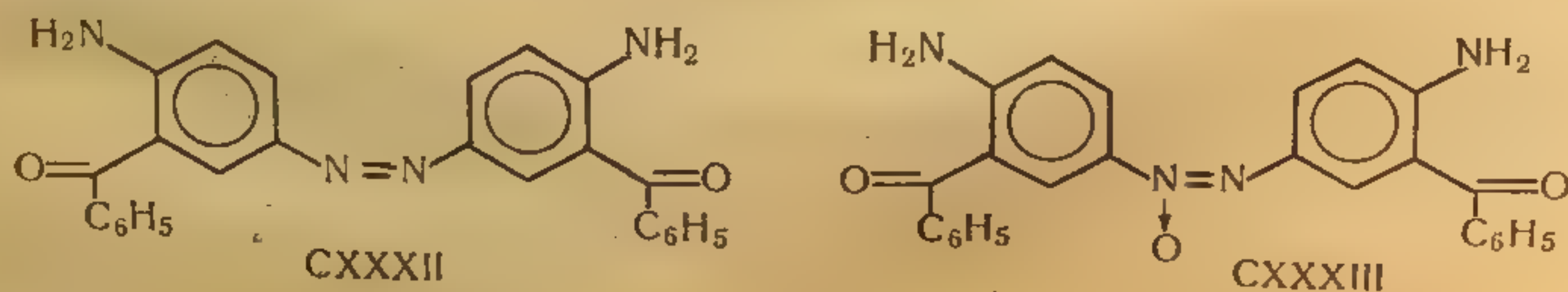
Фторборат триалкилоксония восстанавливает 2,5-дионы до 5-алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов [92]:



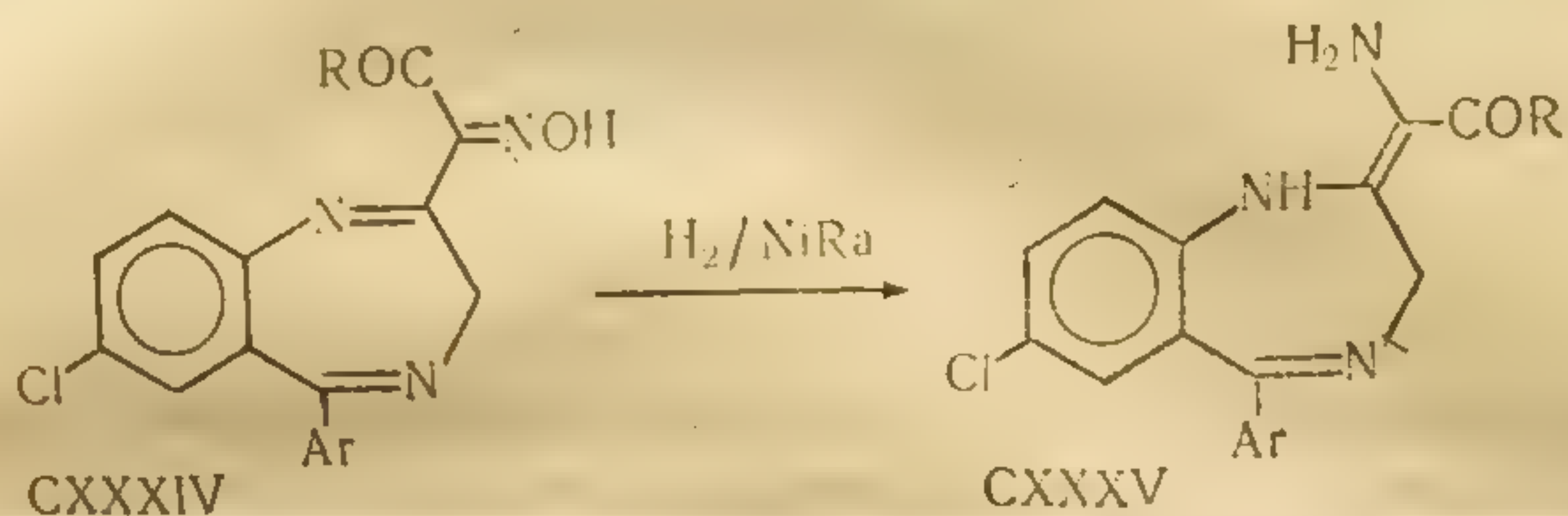
Нитразепам CXXX восстанавливается до 7-аминопроизводного CXXIX водородом над никелем Ренея [93] или до 7-гидроксиламинопроизводного CXXX в присутствии двухлористого олова [84]. Фотохимическое восстановление нитразепама (при облучении дневным или ультрафиолетовым светом) в нейтральной среде дает вещества CXXIX, CXXXI, CVII:



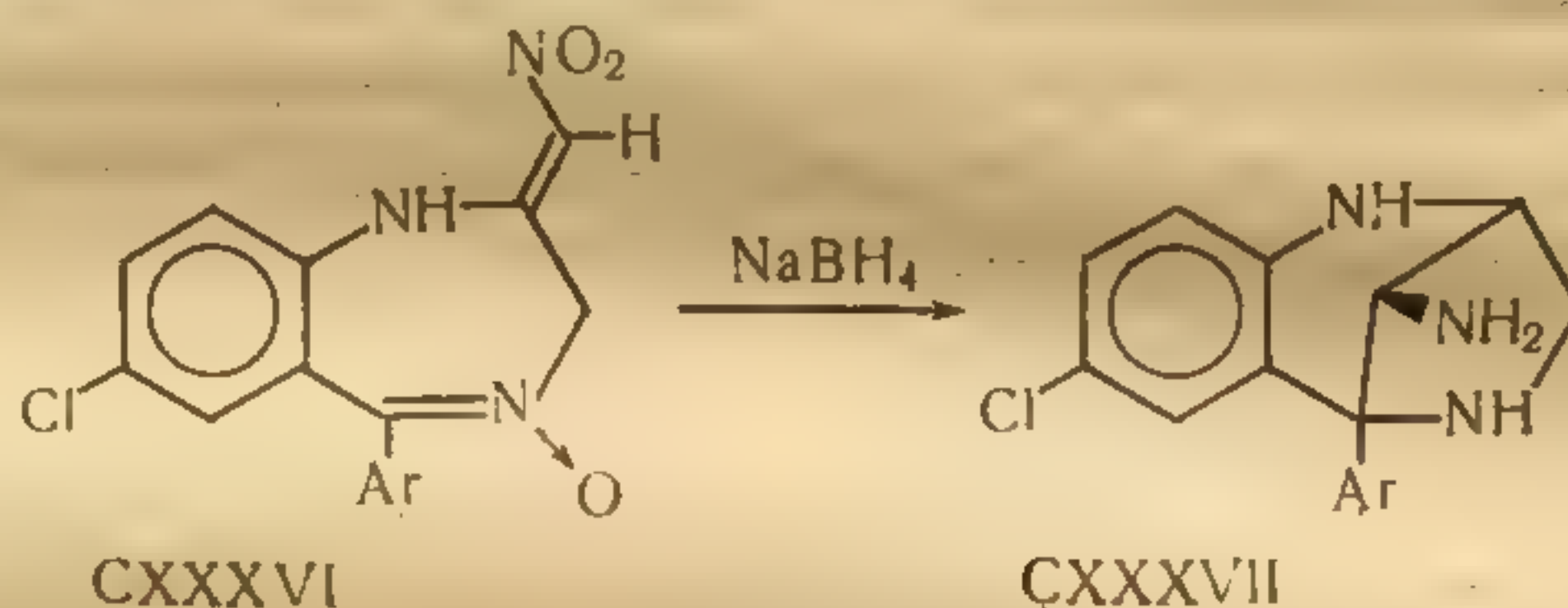
а в кислой — CXXXII и CXXXIII [94]:



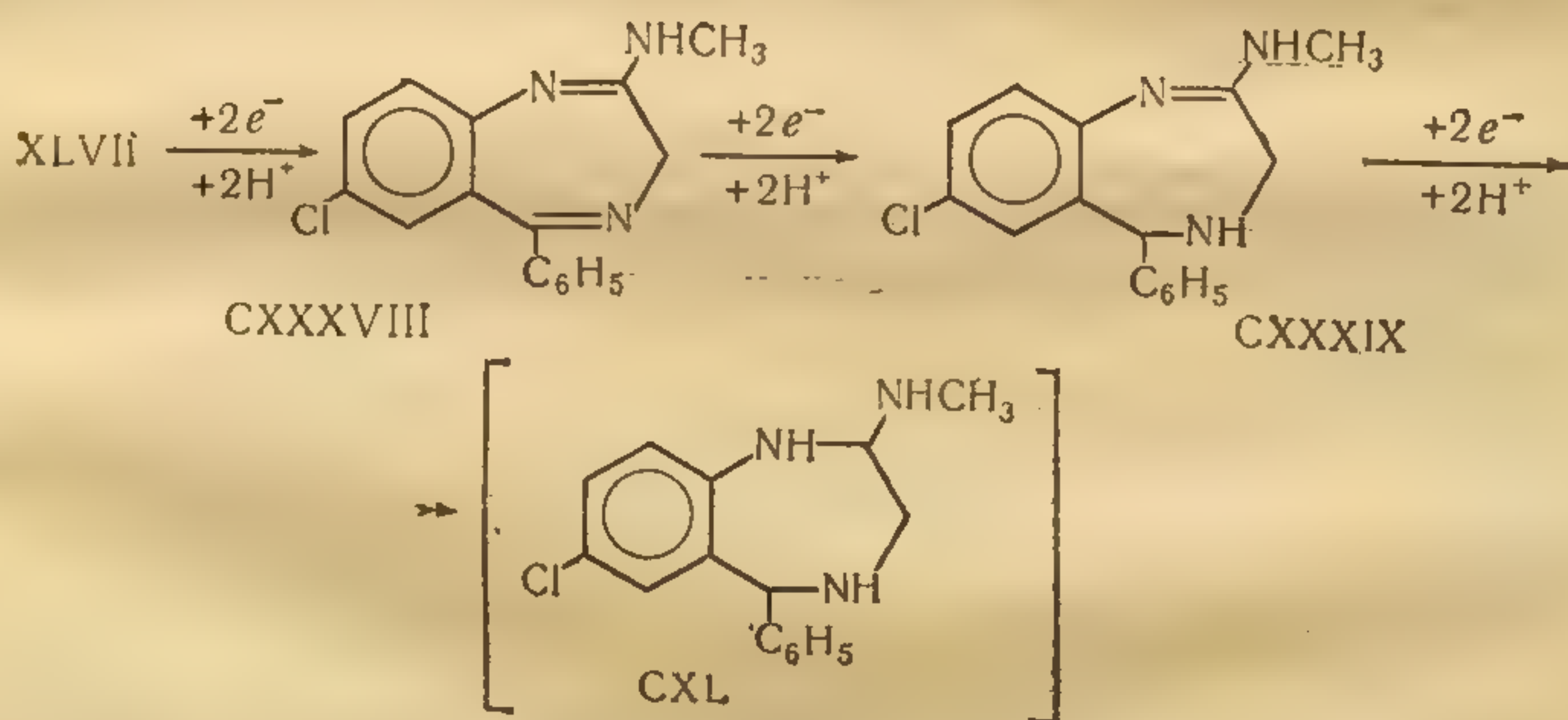
Водород над никелем Ренея восстанавливает оксимы CXXXIV до аминов CXXXV с перемещением двойной связи [95]:



Действие боргидрида натрия на нитропроизводные CXXXVI приводит к мостиковым соединениям CXXXVII [85]:

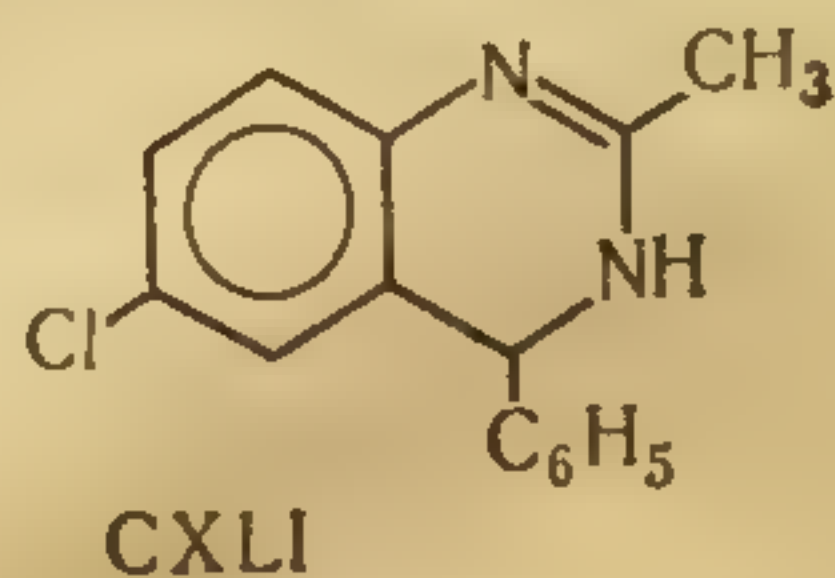


С целью разработки методов анализа препаратов 1,4-бенздиазепинового ряда [96—103], а также для изучения эффектов электронных смещений в молекулах 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов [104, 106] широко исследовалось полярографическое восстановление 1,4-бенздиазепинов. Хлордиазепоксид на ртутном капельном электроде восстанавливается в три стадии, чему соответствуют три полярографические волны [96]. Механизм восстановления хлордиазепоксида можно представить схемой:



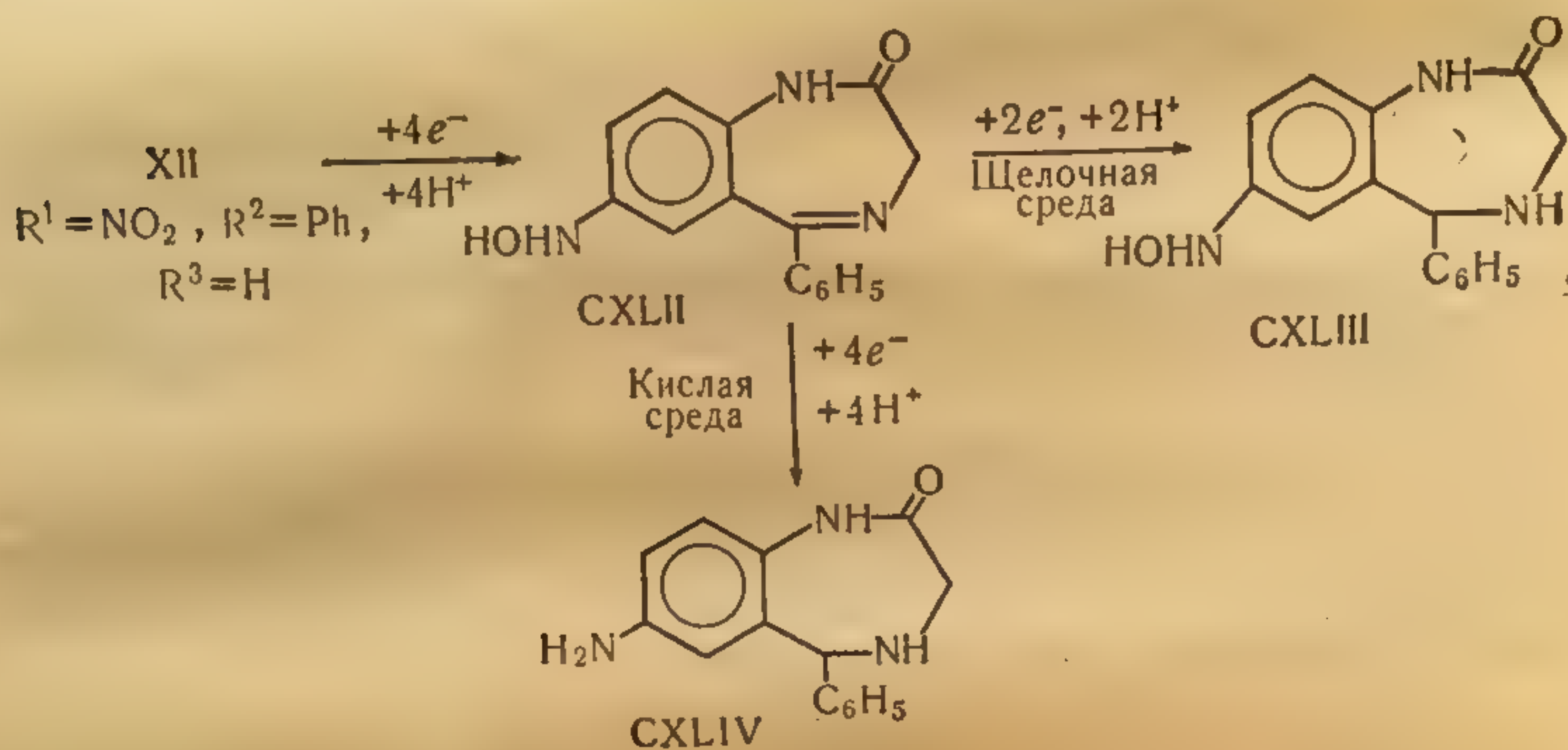
Однако выделить соединение CXL путем электрохимического восстановления CXXXIX не удалось. Показано [97], что соединение CXL неустойчиво и легко претерпевает сужение цикла с отщепле-

нием метиламина и образованием стабильного дигидрохиназолина CXLI

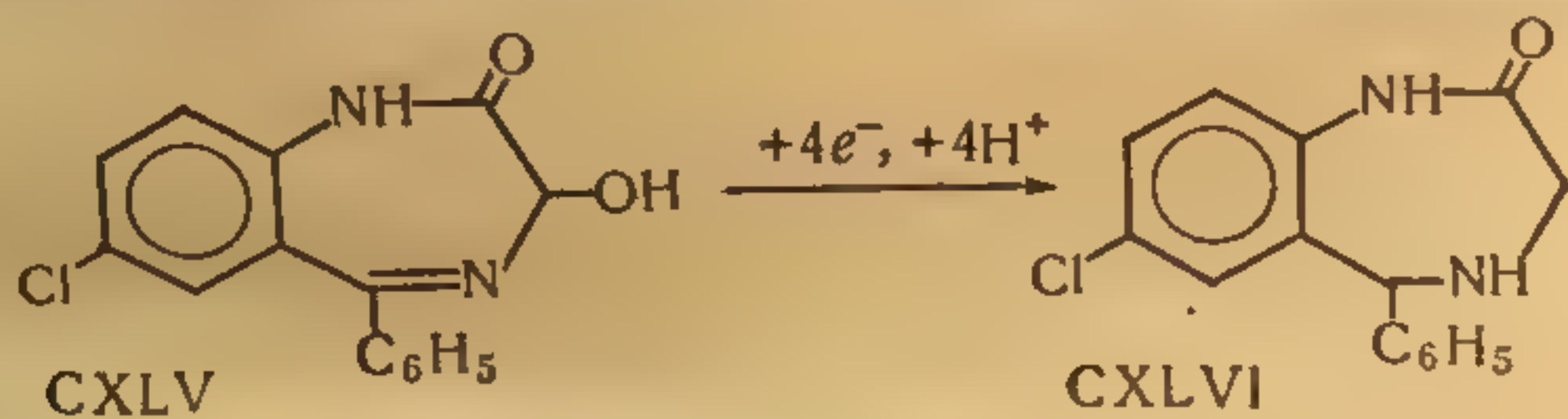


В 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах (тионах) полярографически восстанавливается азометиновая связь [98—106].

Механизм восстановления нитразепама несколько сложнее, так как он имеет еще одну полярографически активную группу — нитрогруппу. В области низких отрицательных значений потенциала происходит восстановление нитрогруппы до гидроксиламиногруппы. На второй стадии (вторая волна) происходит восстановление азометиновой связи (в щелочной среде) или азометиновой связи и гидроксиламиногруппы до аминогруппы (в кислой среде):

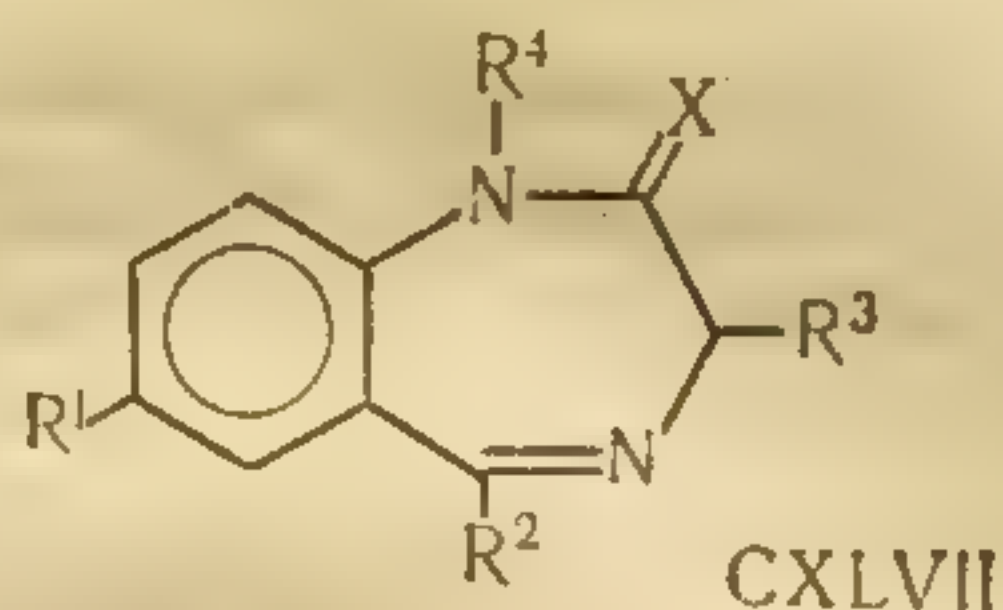


Оксазепам в кислой среде восстанавливается, присоединяя четыре электрона и четыре протона, что соответствует восстановлению азометиновой связи и протонированной гидроксильной группы [101]:



Известно, что полярографическое восстановление азометинов протекает тем легче (при более низких отрицательных значениях полуволновых потенциалов), чем ниже электронная плотность связи $\text{C}=\text{N}$ [107]. Данные, представленные в табл. 13, показывают, что эта закономерность прослеживается и в ряду производных 1,2-

дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина CXLVII



Действительно, электронодонорный заместитель $R^1 = \text{CH}_3$, увеличивая электронную плотность связи $\text{C}=\text{N}$, затрудняет полярографическое восстановление соединений CXLVII, по сравнению с незамещенными в положении 7 соединениями. Электроноакцепторные заместители Cl и Br облегчают полярографическое восстановление. Практически одинаковые полуволновые потенциалы восстановления веществ 8—10 (см. табл. 13) позволяют сделать вывод о независимости процесса их электрохимического восстановления от стерических влияний заместителей R^3 .

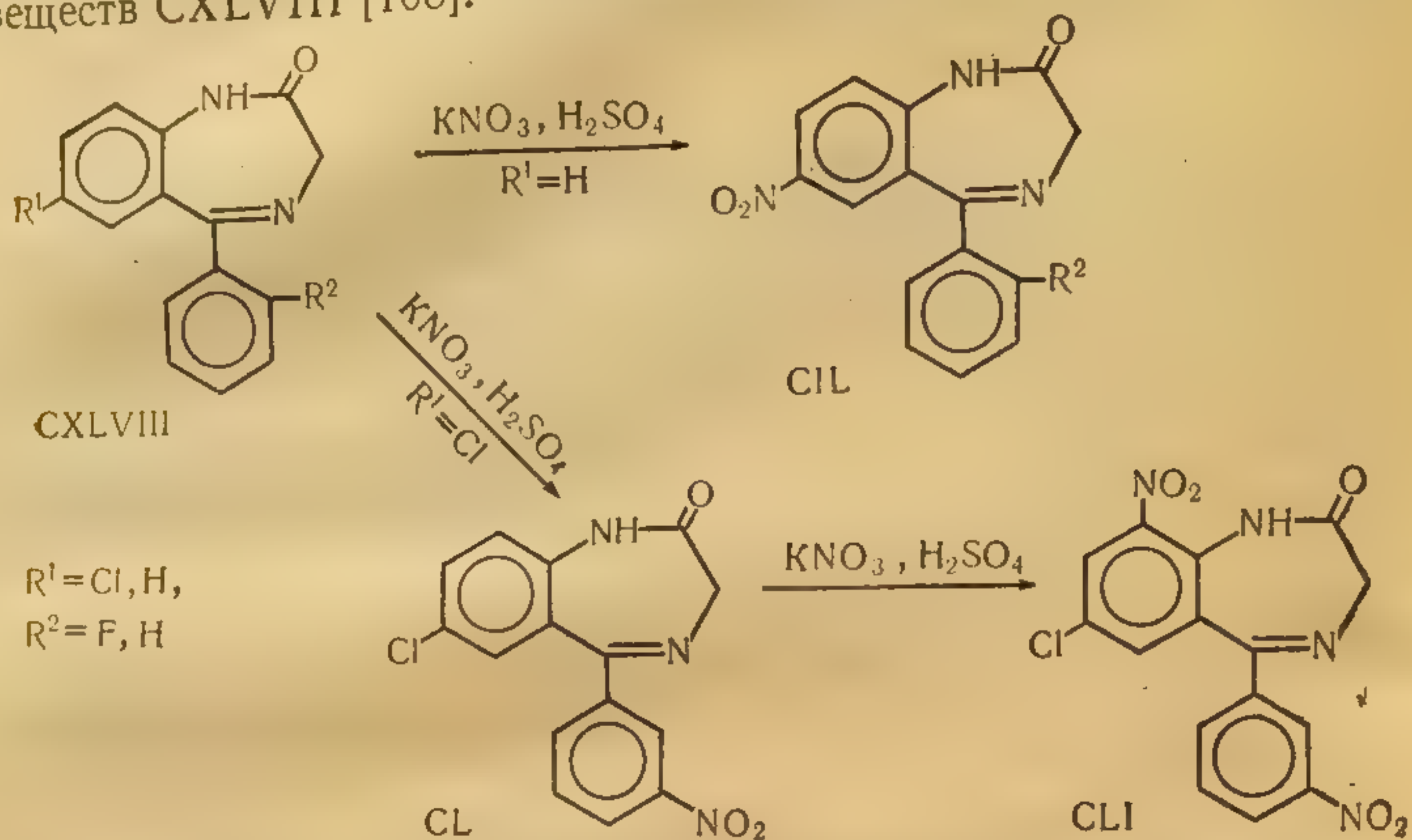
Восстановление 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионов при менее отрицательных потенциалах по сравнению с соответствующими лактамами CXLVII ($\text{X} = \text{O}$), по-видимому, объясняется лучшей адсорбируемостью серусодержащих соединений на ртути.

Таблица 13. Потенциалы полуволны полярографического восстановления 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов

Номер соединения	X	R^1	R^2	R^3	R^4	Растворитель	Фон, pH	$-E_{1/2}$, мВ	Литература
1	O	CH_3	C_6H_5	H	H	27%-ный этанол	Ацетатный буфер, 4,80	983	[104]
2	O	H	C_6H_5	H	H	То же	То же	971	[104]
3	O	Cl	C_6H_5	H	H	» »	» »	910	[104]
4	O	Br	C_6H_5	H	H	» »	» »	900	[104]
5	O	NO_2	C_6H_5	H	H	» »	» »	421, 1016	[104]
6	O	Cl	C_6H_5	H	CH_3	» »	» »	898	[104]
7	O	H	C_6H_5	H	CH_3	» »	» »	942	[104]
8	O	Br	C_6H_5	CH_3	H	» »	» »	951	[104]
9	O	Br	C_6H_5	C_2H_5	H	» »	» »	964	[104]
10	O	B	C_6H_5	<i>изо</i> - C_3H_7	H	» »	» »	963	[104]
11	S	CH_3	C_6H_5	H	H	» »	» »	900	[104]
12	S	H	C_6H_5	H	H	» »	» »	885	[104]
13	S	Cl	C_6H_5	H	H	» »	» »	849	[104]
14	S	Br	C_6H_5	H	H	» »	» »	839	[104]
15	O	Br	<i>о</i> - ClC_6H_4	H	H	25%-ный NH_4OH	Ацетатный буфер, 5,12	939	[106]
16	O	Br	<i>м</i> - ClC_6H_4	H	H	То же	То же	860	[106]
17	O	Br	<i>п</i> - ClC_6H_4	H	H	» »	» »	878	[106]

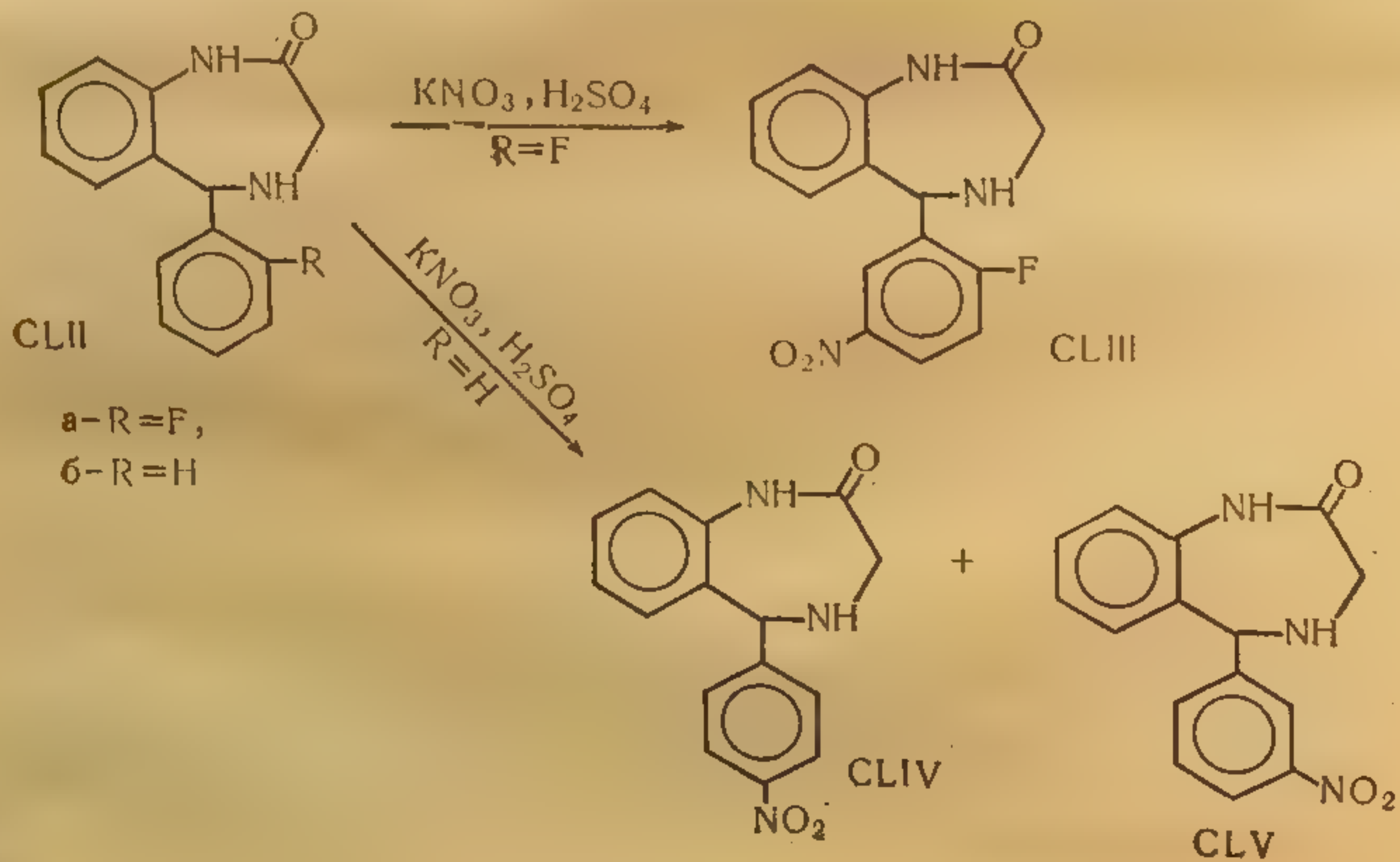
НИТРОВАНИЕ

При нитровании 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов CXLVIII положение вступающей в ароматическое ядро нитрогруппы определяется ориентирующим влиянием отдельных фрагментов молекул веществ CXLVIII [108]:



Соединения CXLVIII при $\text{R}^1 = \text{H}$ нитруются в положении 7, что согласуется с пара-ориентирующим влиянием амидного фрагмента диазепинового ядра. При наличии в положении 7 заместителя (Cl или NO_2) нитрогруппа вступает в мета-положение кольца С, что также объясняется с позиций общих представлений об ориентирующем влиянии заместителей и групп. Примыкающая к кольцу С азометиновая группа ведет себя как заместитель второго рода. При

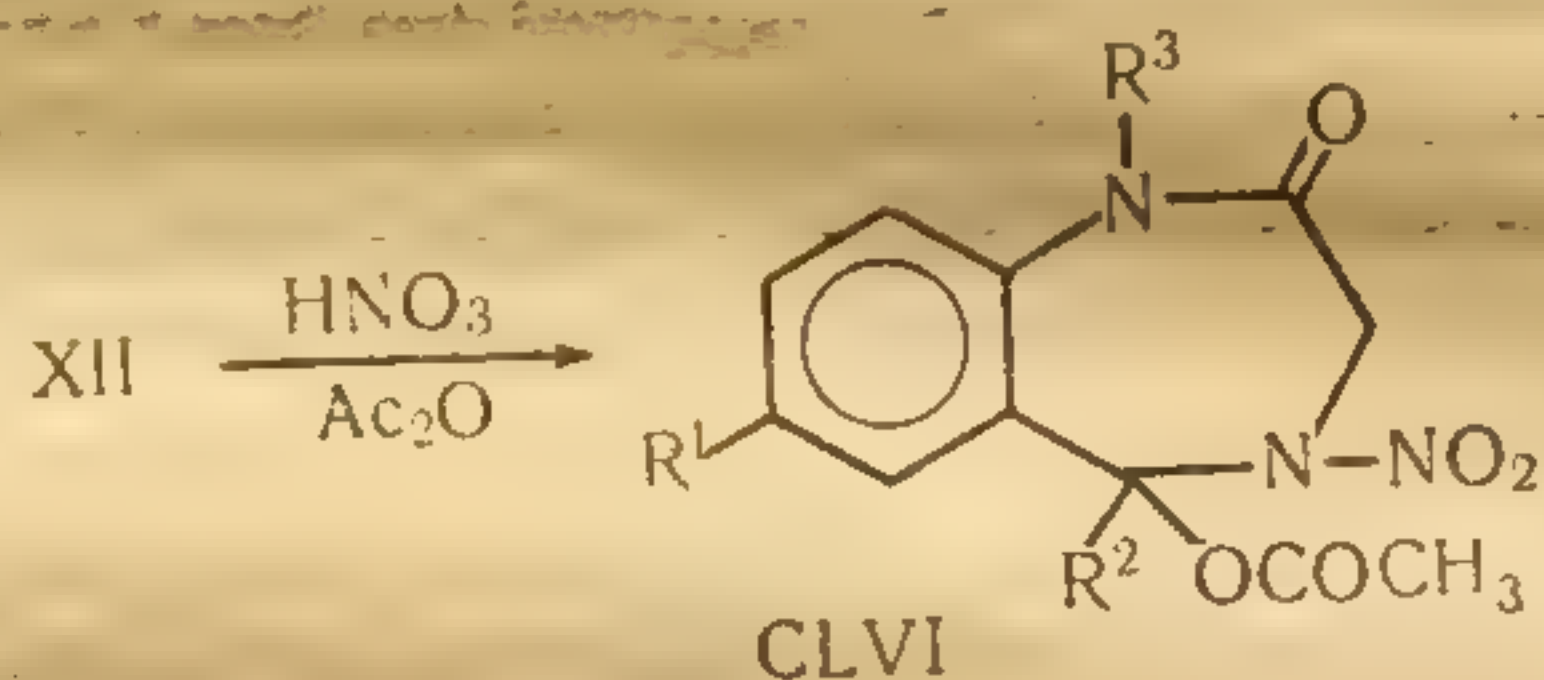
Схема 9



дальнейшем нитровании соединения CL вторая нитрогруппа, как и следовало ожидать, вступает в положение 9.

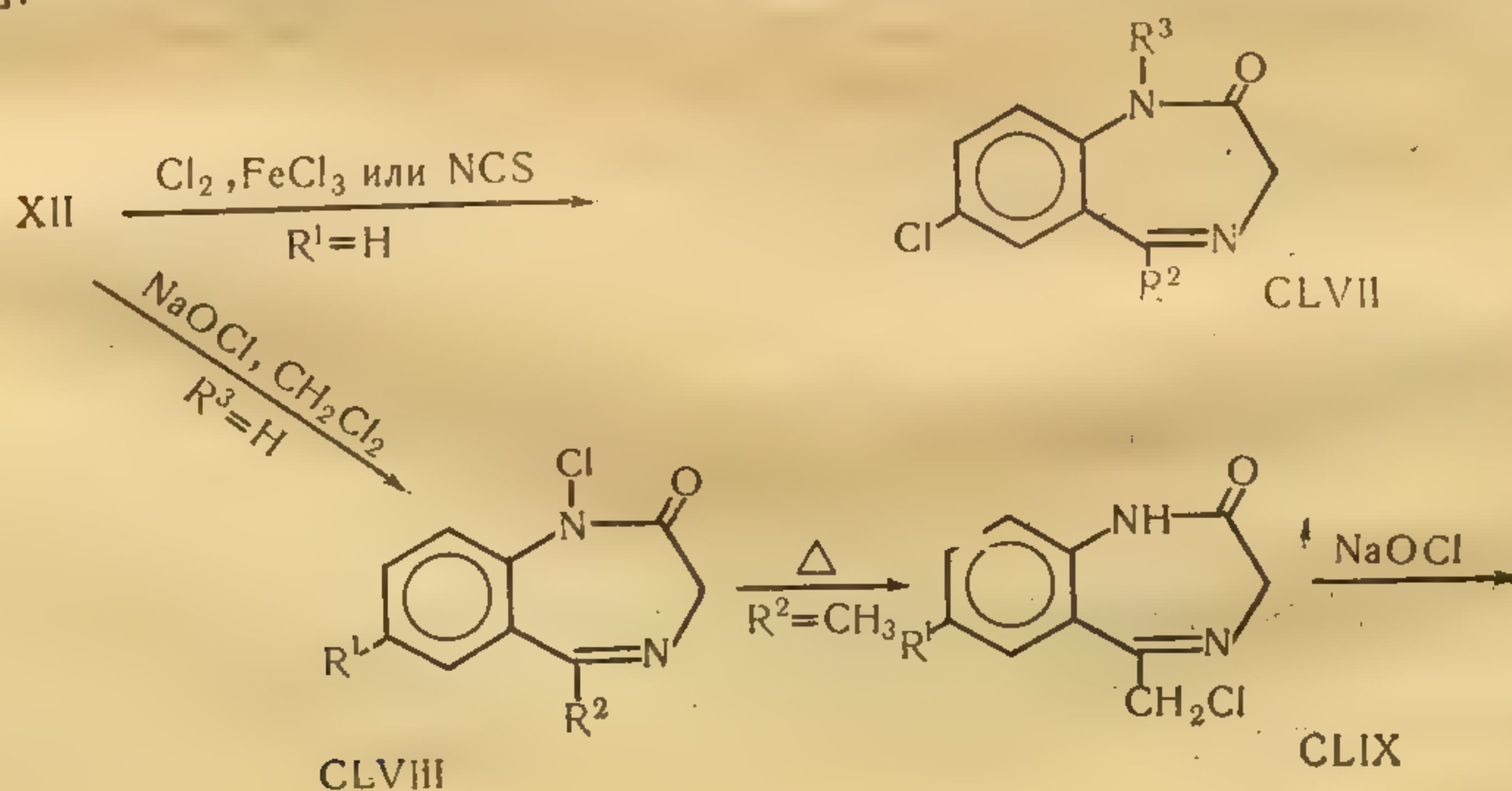
Тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны CLII в данной реакции ведут себя аномально. Главными продуктами нитрования веществ CLII являются соединения, содержащие нитрогруппу в кольце С. Замещение в кольце С протекает в соответствии с обычными закономерностями электрофильного замещения в ароматическом ядре: орто-фторпроизводное CLIIa дает один продукт нитрования — вещество CLIII, тогда как незамещенный тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-он CLIIб образует смесь нитропроизводных CLIV и CLV (схема 9) [109].

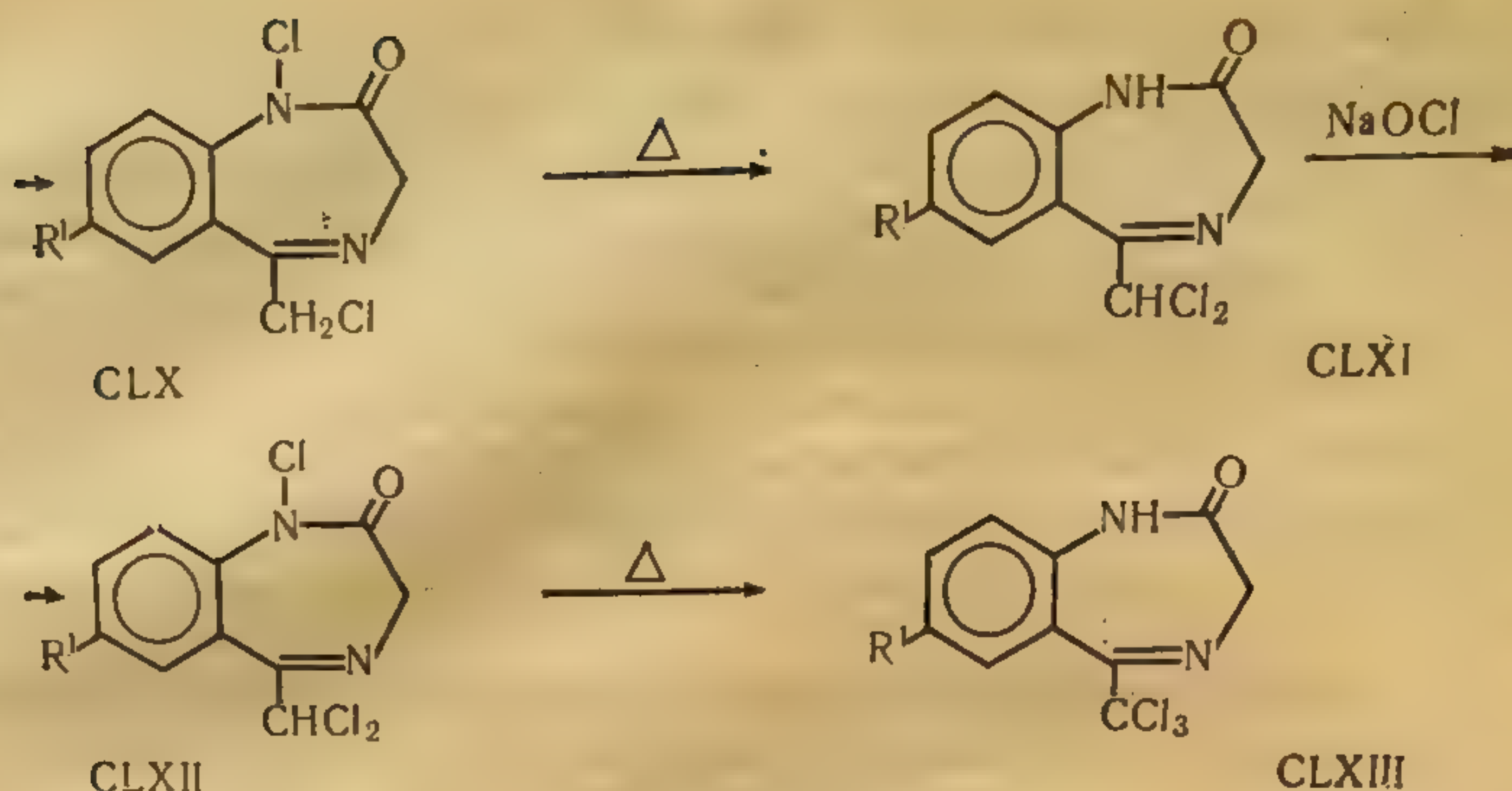
При действии дымящей азотной кислоты на бенздиазепиноны XII в среде уксусного ангидрида получают 4-нитро-5-ацетилокси-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны CLVI [110]:



ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

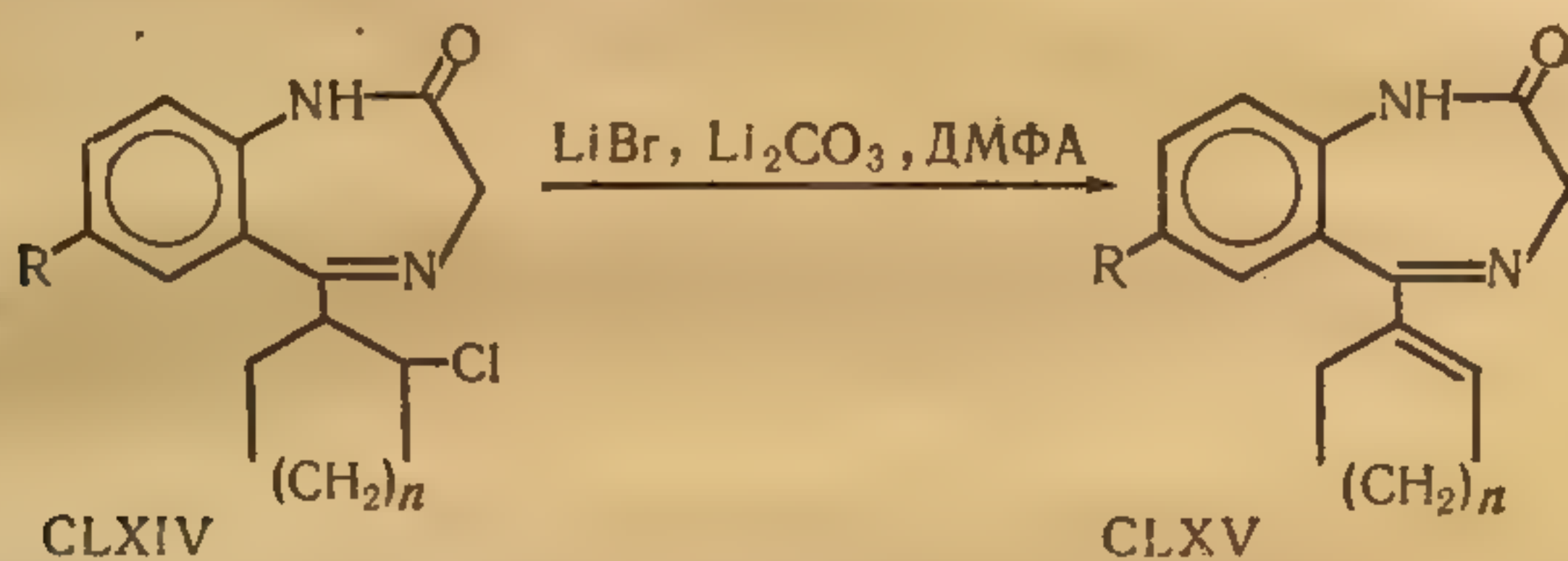
Атом хлора может быть введен в 1,4-бенздиазепины реакцией электрофильного и радикального замещений. 7-Хлор-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны образуются при действии хлора в присутствии хлорного железа на бенздиазепиноны XII ($R^1 = H$) в нитробензоле [110, 111] либо взаимодействием этих же веществ с N-хлорсукцинимидом (NCS) в среде метиленхлорида [112]. Действие органических или минеральных гипохлоритов на бенздиазепиноны XII ($R^3 = H$) приводит к 1-хлор-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онам [112—114]:



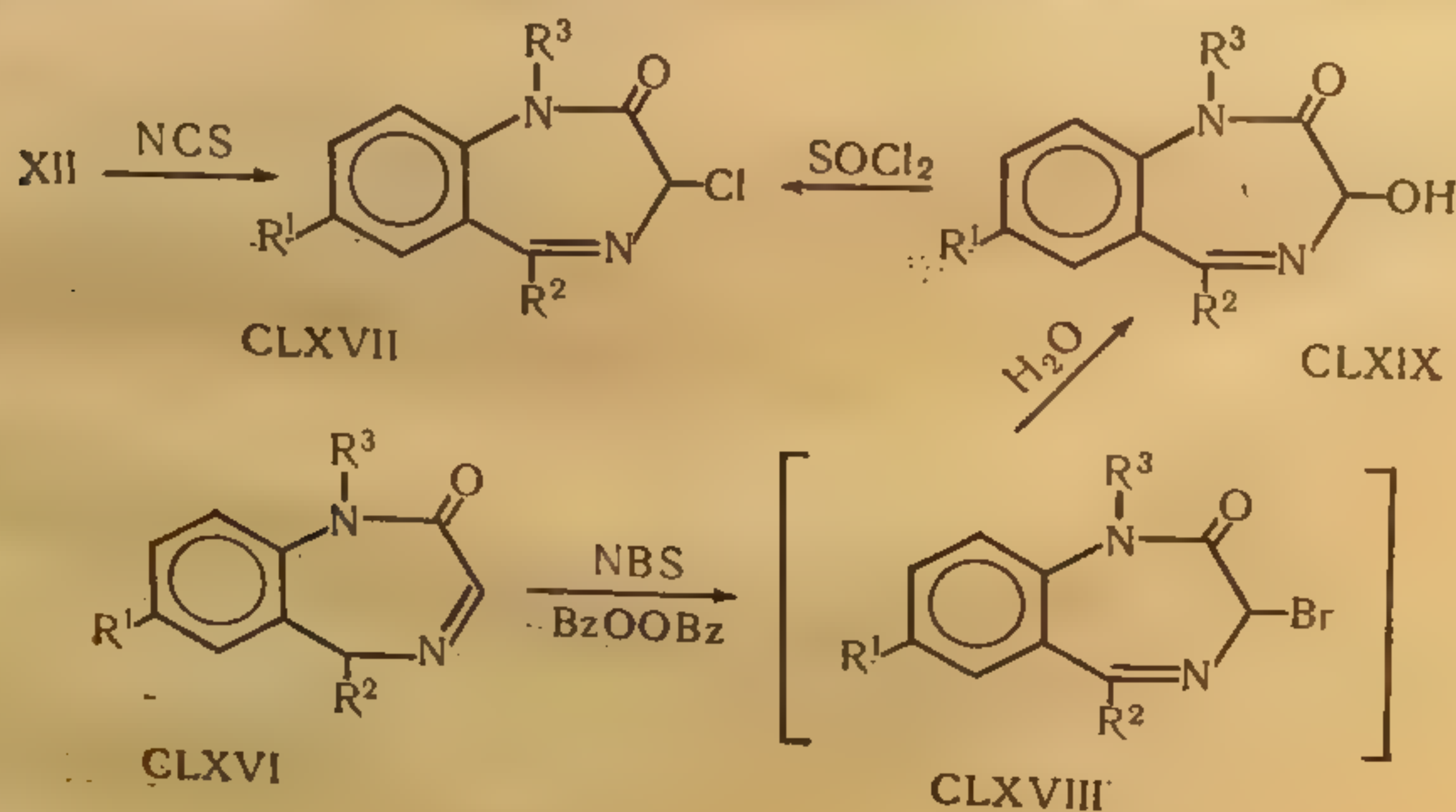


Подвижный атом хлора в соединениях CLVIII легко мигрирует по внутримолекулярному механизму, замещая атомы водорода у α -углеродного атома заместителя R^2 . Если таких атомов два или три, то все они могут быть последовательно замещены атомами хлора.

Хлорпроизводные типа CLXIV при кипячении их растворов в диметилформамиде с карбонатом лития и бромистым литием отщепляют хлористый водород с образованием двойной связи в α -положении заместителя при атоме C^5 :

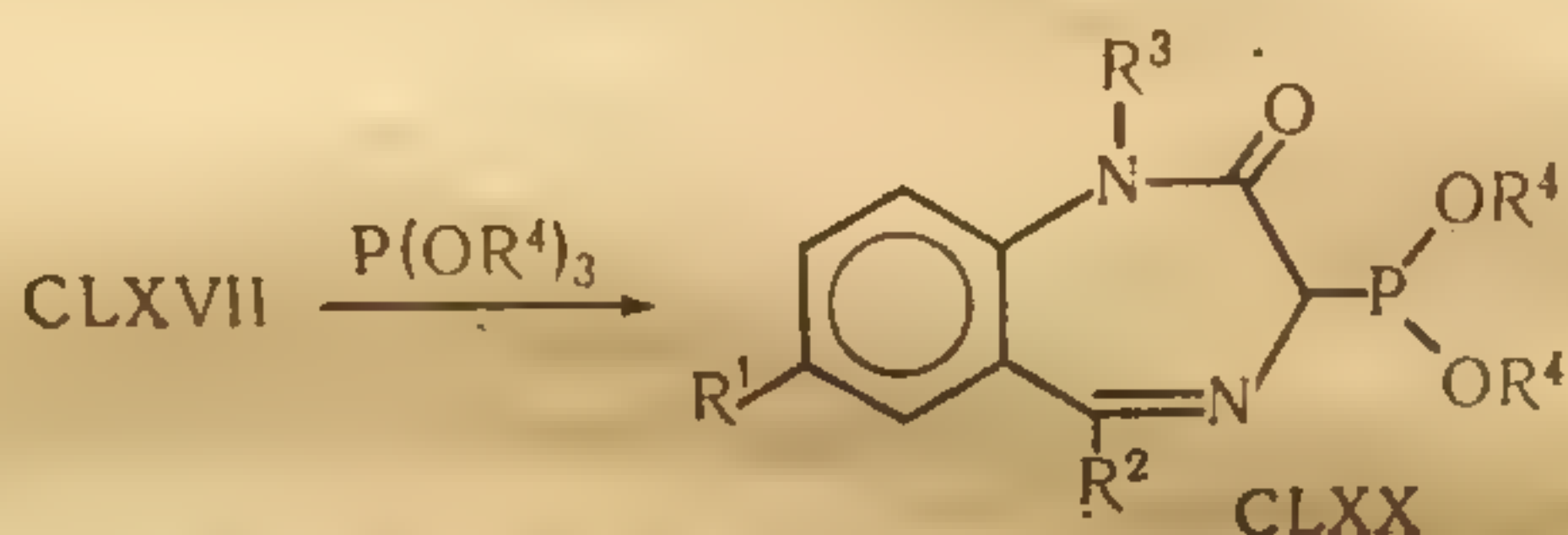


Атомы хлора или брома могут быть введены в положение 3 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов действием на бенздиазепиноны XII и CLXVI N-хлор- или N-бромсукцинимидом [115—118]:

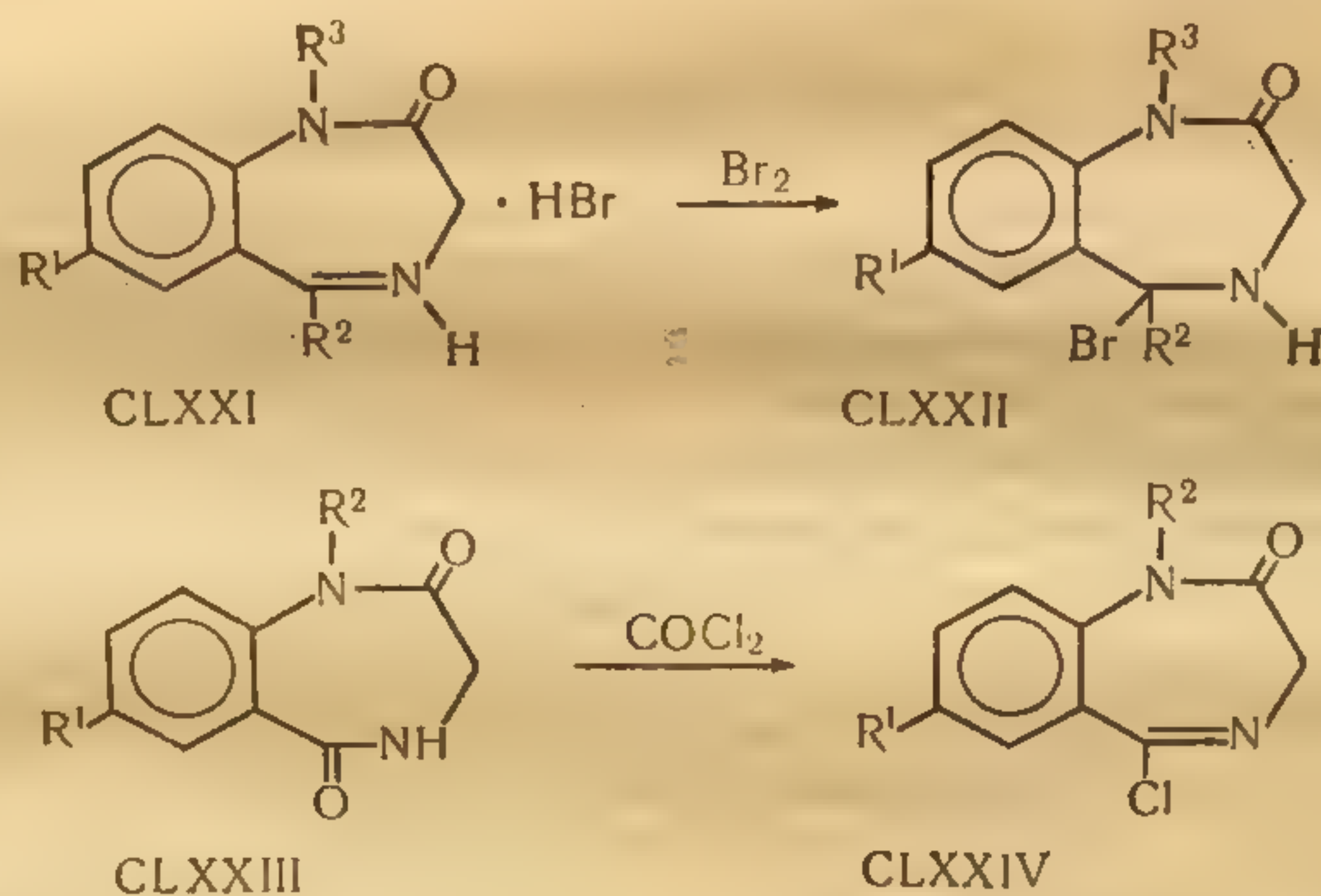


Однако 3-бромпроизводные CLXVIII являются весьма неустойчивыми соединениями, чрезвычайно легко превращающимися в 3-окси-, 3-амино- и другие 3-замещенные производные. 3-Хлорбенздиазепиноны получают также при действии на 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны хлористого тионила.

Высокая реакционная способность 3-галоген-1,4-бенздиазепинов позволяет на их основе синтезировать разнообразные 3-замещенные производные. Так, конденсацией 3-хлорбенздиазепинов CLXVII с эфирами фосфоновой кислоты получены эфиры CLXX [119]:



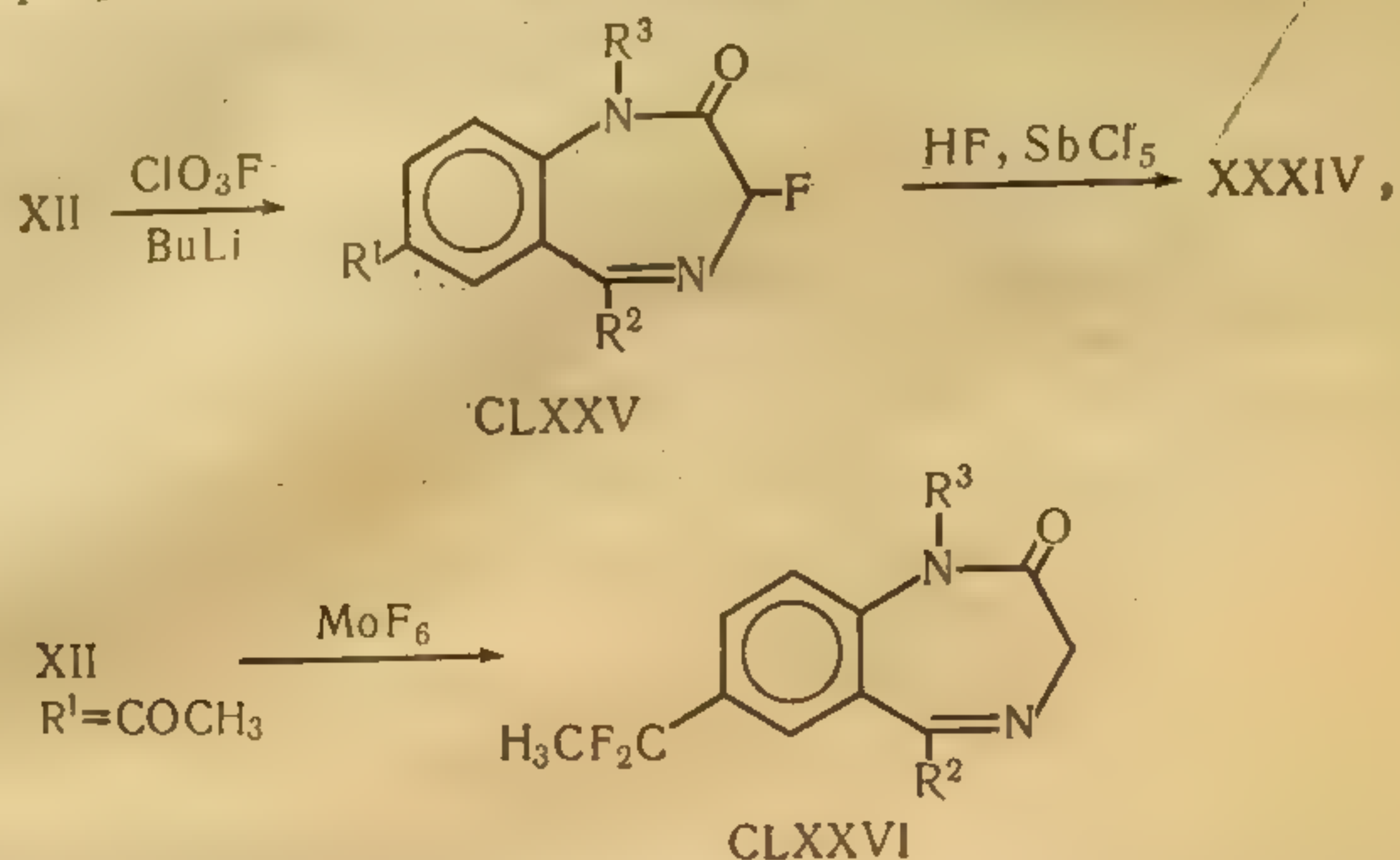
5-Галоген-1,4-бенздиазепины образуются при бромировании тетрагидро-1,4-бенздиазепинов CLXXI [120], а также замещением карбонильного атома кислорода в дионах CLXXIII [121]:



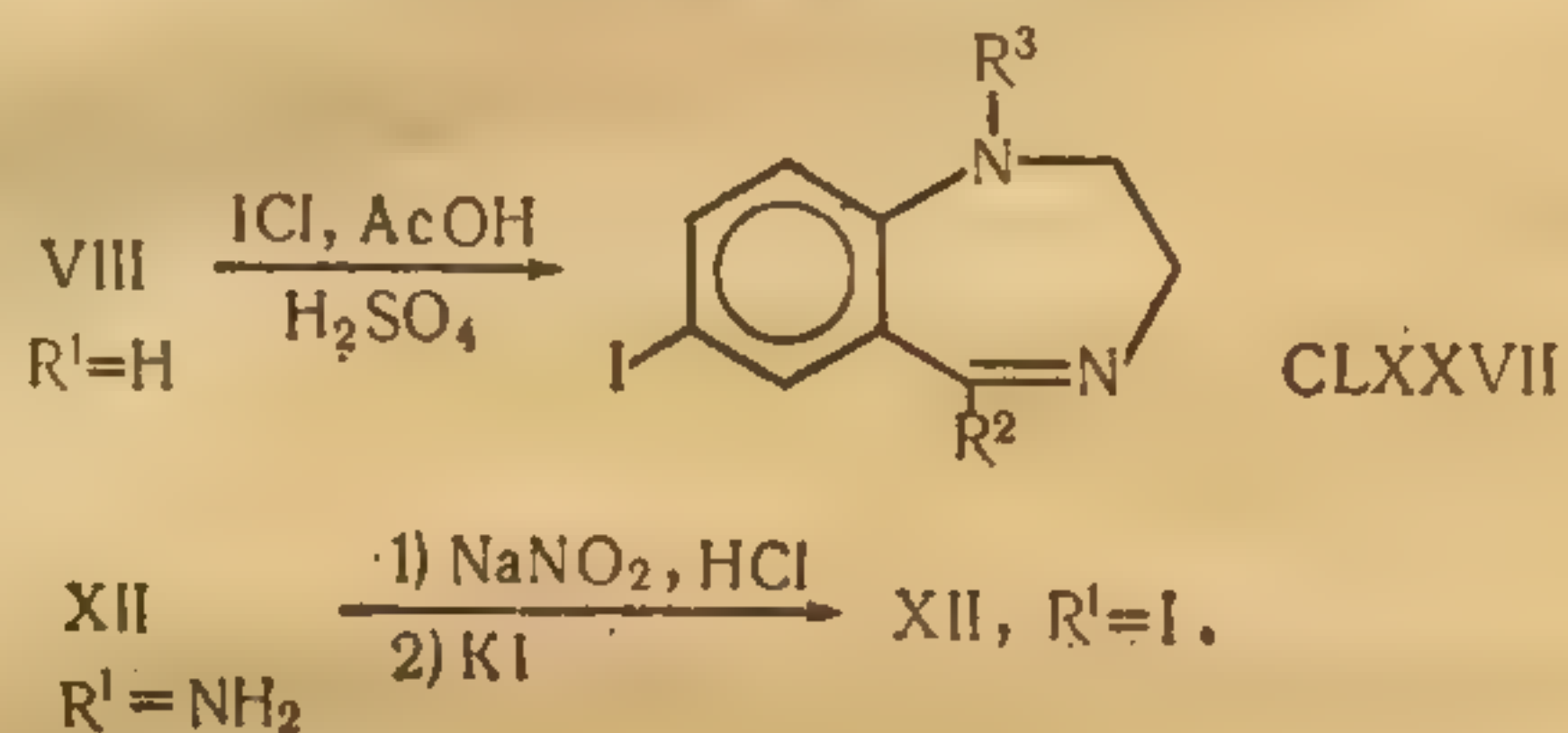
3-Фторпроизводные 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов CLXXV удалось получить действием FClO_3 в присутствии бутиллития либо реакцией 4-окисей веществ XII с фтористым водородом в присутствии пятихлористой сурьмы [122].

Уже отмечалось получение 5-трифторметоксифенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов радикальным трифторметоксилированием соединений типа XII. Реакцией 7-ацетил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с гексафторидом молибдена синтезированы

7-(α,α -дифтор)этил-1,4-бенздиазепиноны CLXXVI [123]:

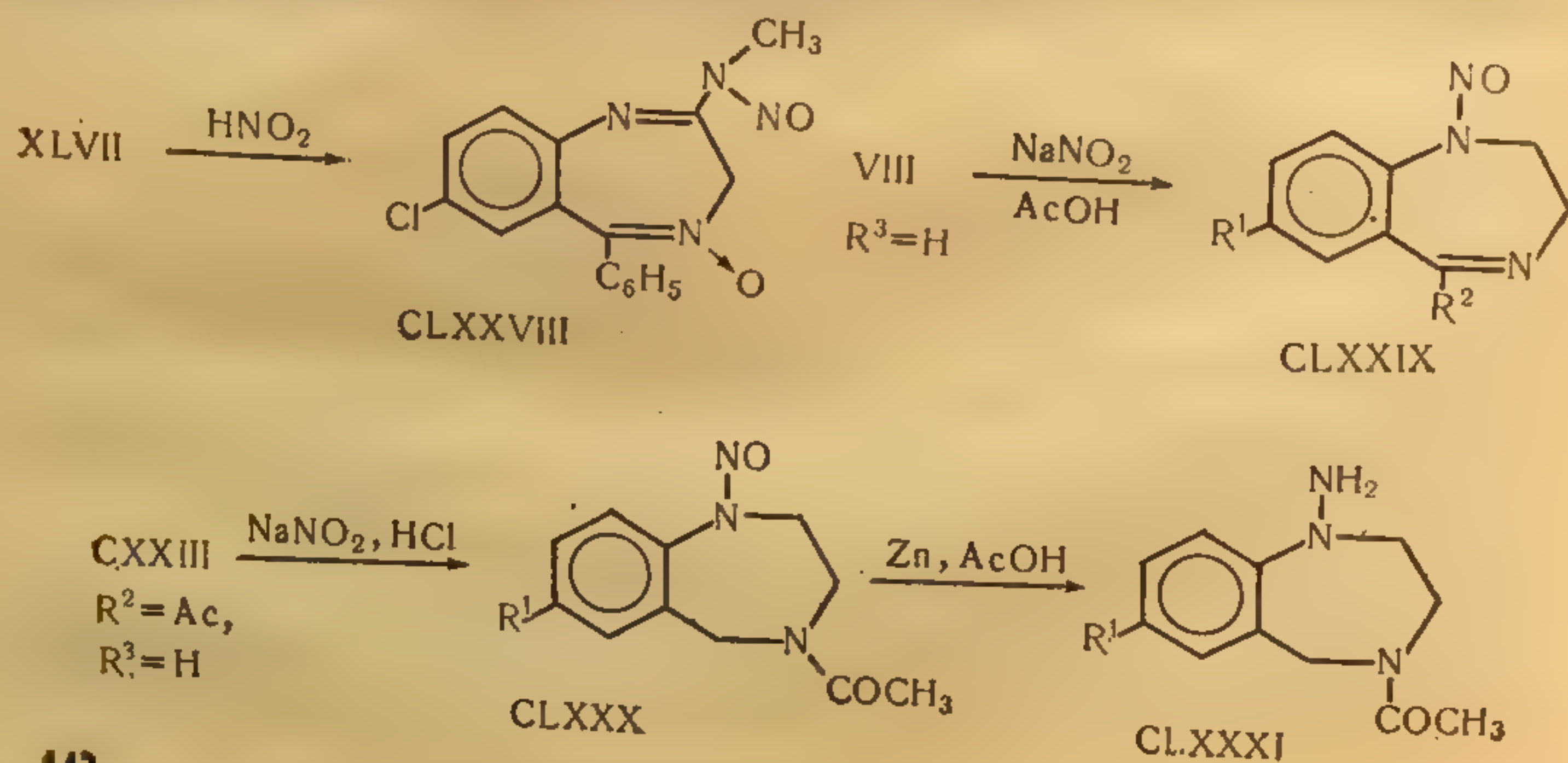


7-Йод-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины CLXXVII и XII ($\text{R}^1 = \text{I}$) можно синтезировать прямым йодированием бенздиазепинов VIII или, по Зайндмейеру, через соли диазония [124—126]:



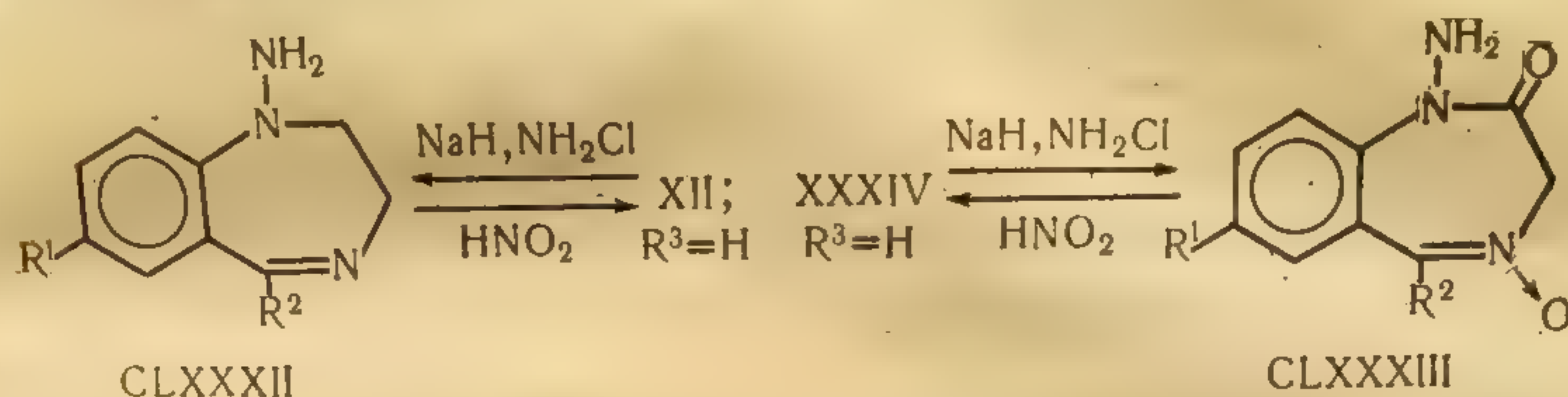
НИТРОЗИРОВАНИЕ И АМИНИРОВАНИЕ

При действии азотистой кислоты на аминопроизводные 1,4-бенздиазепинов, дигидро- и тетрагидро-1,4-бенздиазепины получают нитрозамины CLXXVIII — CLXXX [43, 127, 85]:

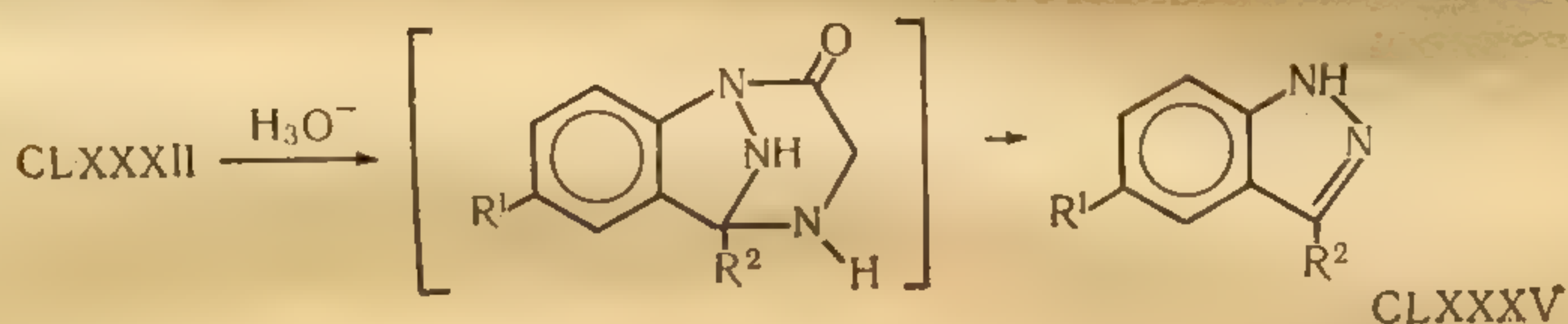


Нитрозопроизводные CLXXX восстанавливаются до соответствующих аминопроизводных цинком в уксусной кислоте.

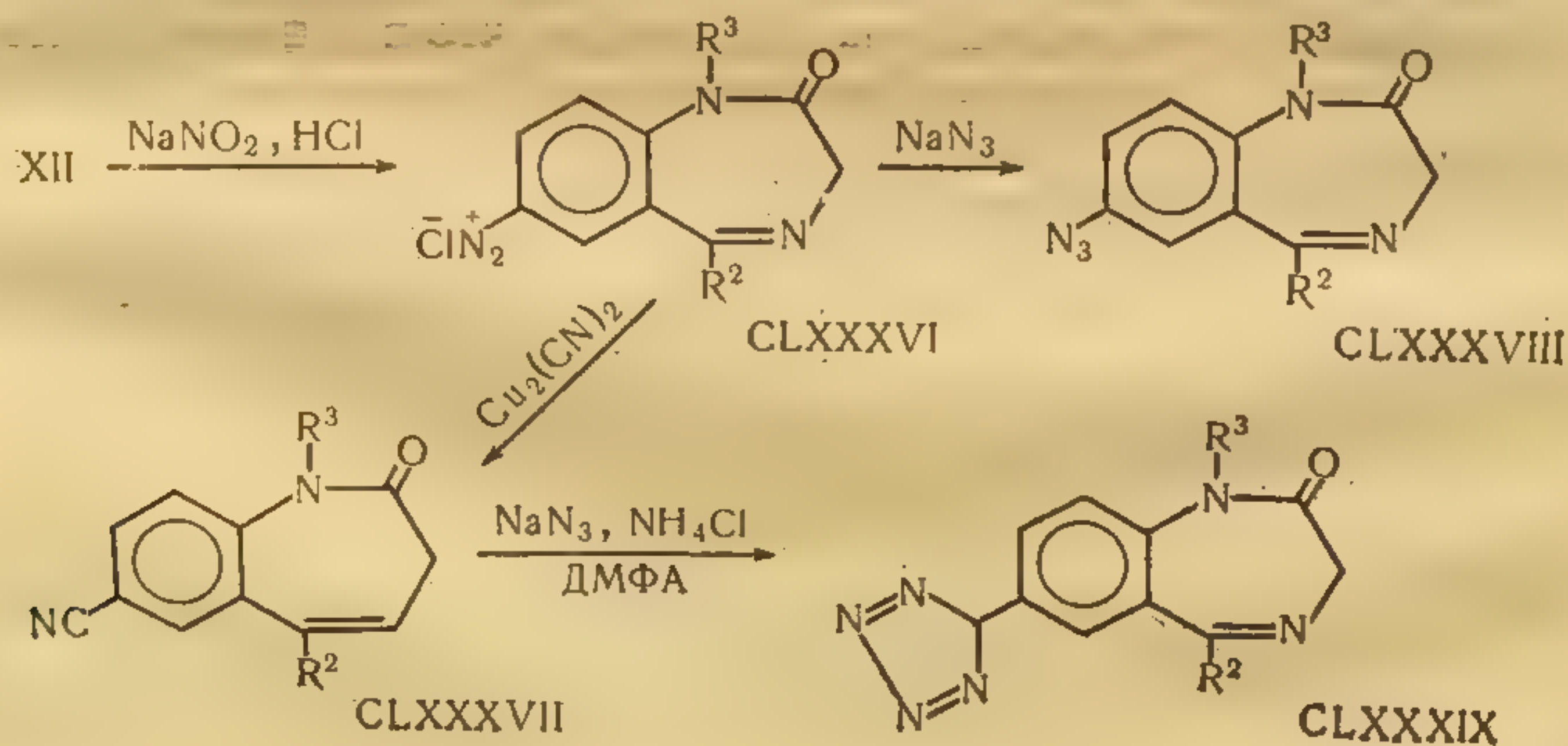
Действие хлорамина на натриевые соли 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и их 4-окисей приводит к 1-аминопроизводным, которые легко дезаминируются при взаимодействии с азотистой кислотой [128]:



При гидролизе 1-аминобенздиазепинонов образуются индазолы CLXXXV через мостиковые промежуточные соединения CLXXXIV:

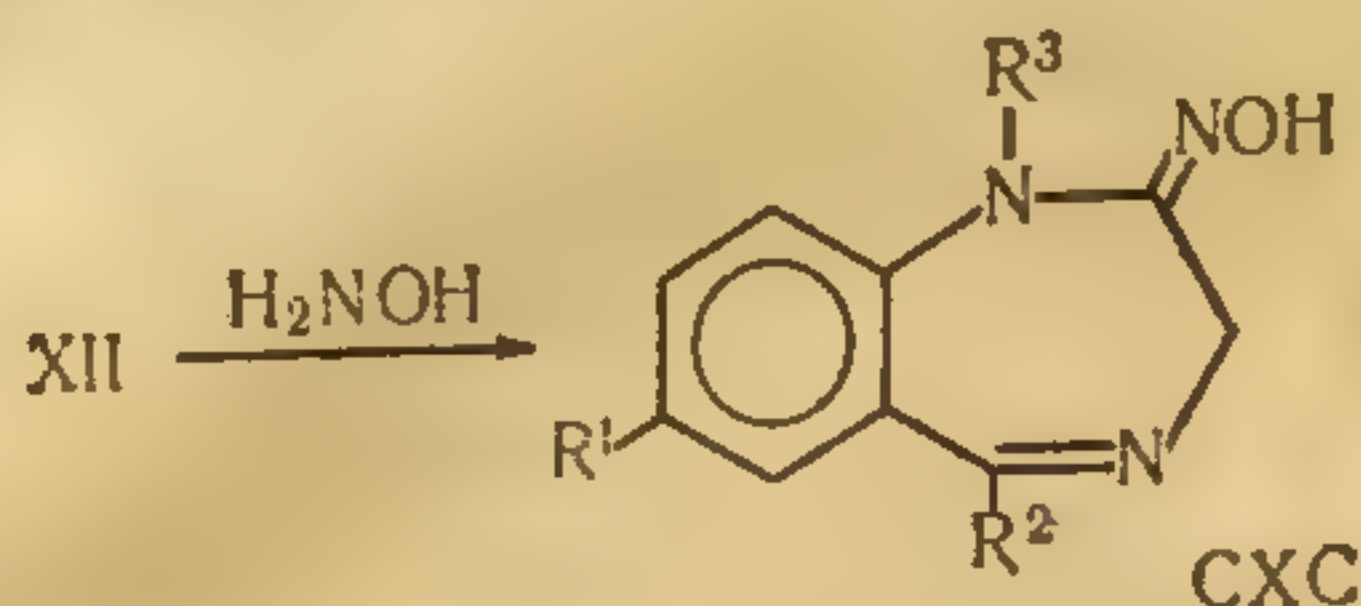


Амино-1,4-бенздиазепины получают также восстановлением соответствующих нитропроизводных или замещением атомов галогенов или карбалкоксильных групп на аминогруппы, а также взаимодействием 4,5-эпокси-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепинов с аминами [129—132]. Аминопроизводные 1,4-бенздиазепинов могут быть превращены в соединения с другими заместителями (ОН, галогенами, CN, N₃ и др.). Так, через соль диазония CLXXXVI синтезированы 7-циано-, 7-азидо- и 7-тетразолил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны CLXXXVII — CLXXXIX [133, 134]:



ОКСИМИРОВАНИЕ

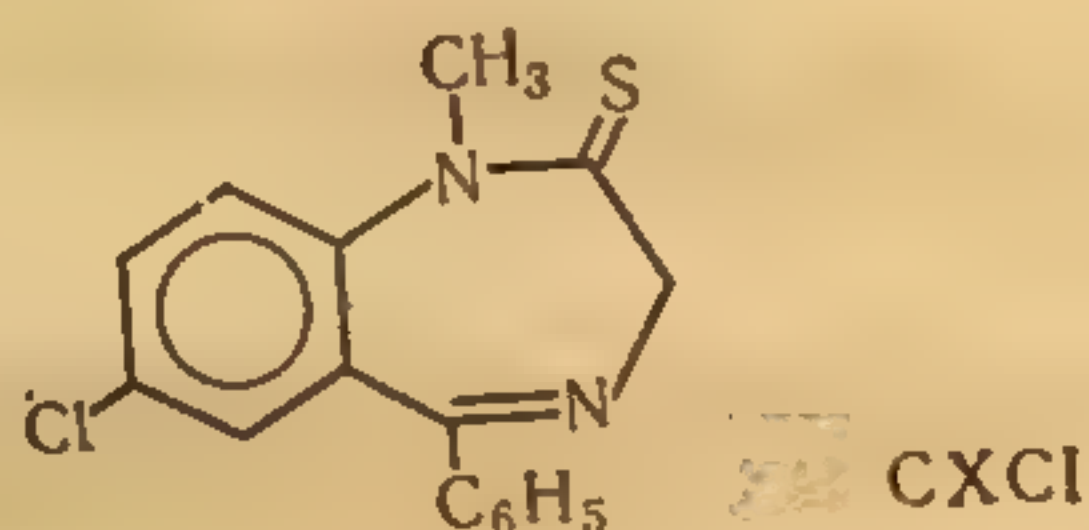
Описано получение амидоксимов СХС действием гидроксиламина на бенздиазепиноны XII [135]:



ЗАМЕЩЕНИЕ АТОМА КИСЛОРОДА БЕНЗДИАЗЕПИНОНОВ НА СЕРУ

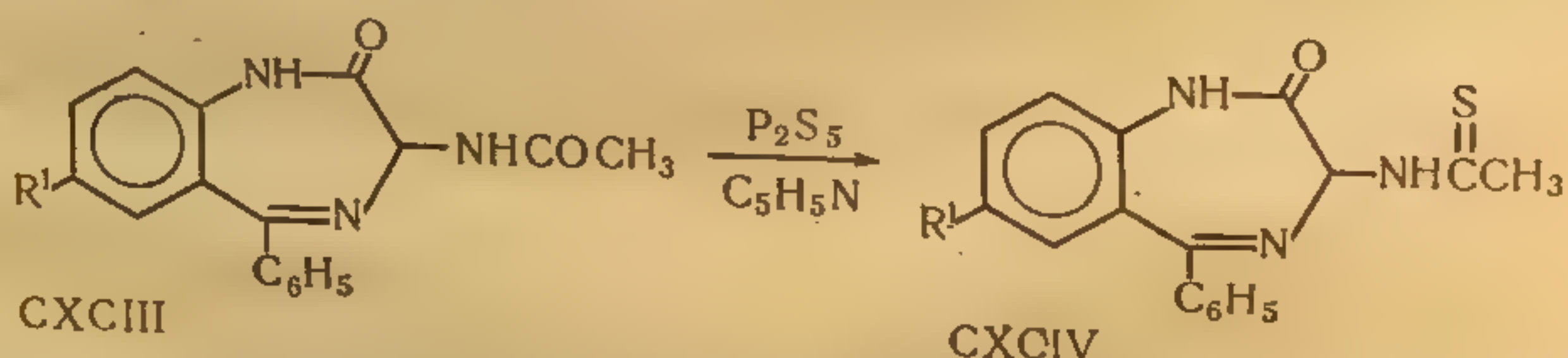
Данная реакция имеет чрезвычайно большое препаративное значение в химии 1,4-бенздиазепинов, поскольку продукты превращения очень часто используются в качестве промежуточных веществ при синтезе различных гетероциклов, в частности 1,4-бенздиазепинов с аннелированными циклами (см. главу 3).

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионы подобно своим кислородным аналогам обладают психотропными свойствами. Один из препаратов данного ряда — сулазепам (СХСІ)



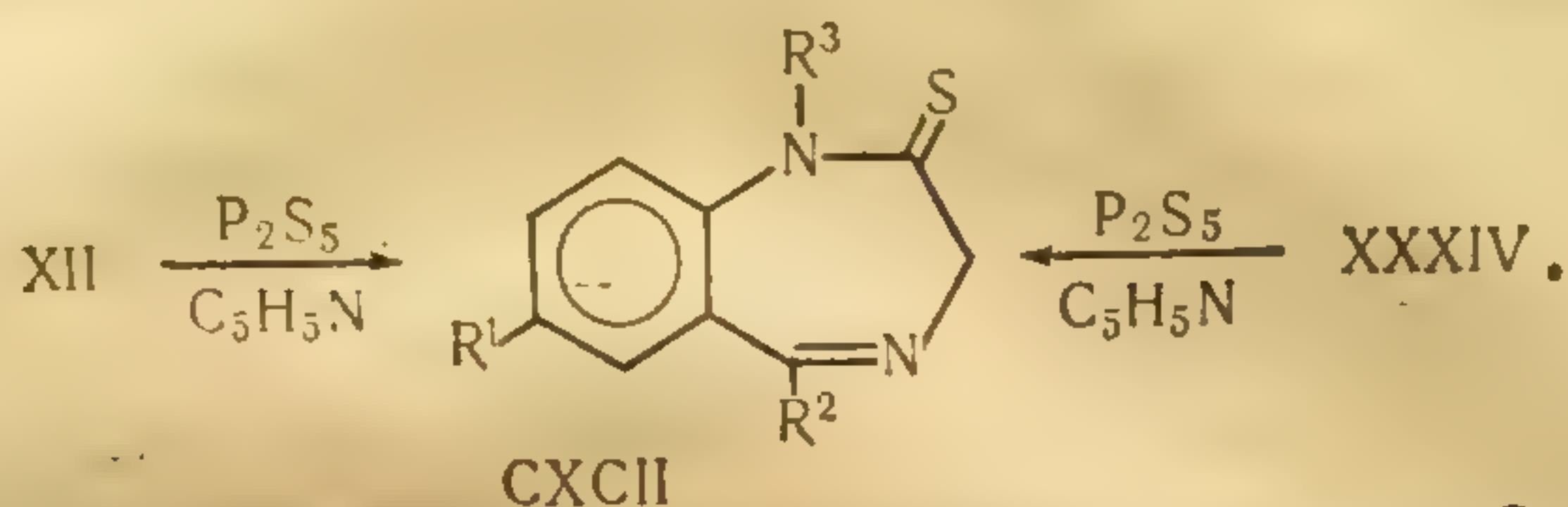
разрешен к применению в медицине в качестве седативного и противосудорожного средства.

Простой и удобный метод синтеза 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионов СХСІІ предложен Арчером и Штернбахом [136]. Он широко используется также в химии пуринов и пиримидинов и заключается во взаимодействии бенздиазепинонов XII с пятисернистым фосфором в среде пиридина. Интересно, что при взаимодействии пятисернистого фосфора с 3-ацетиламино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онами происходит замещение на серу атома кислорода ацетильной группы, а не лактамного [137]:

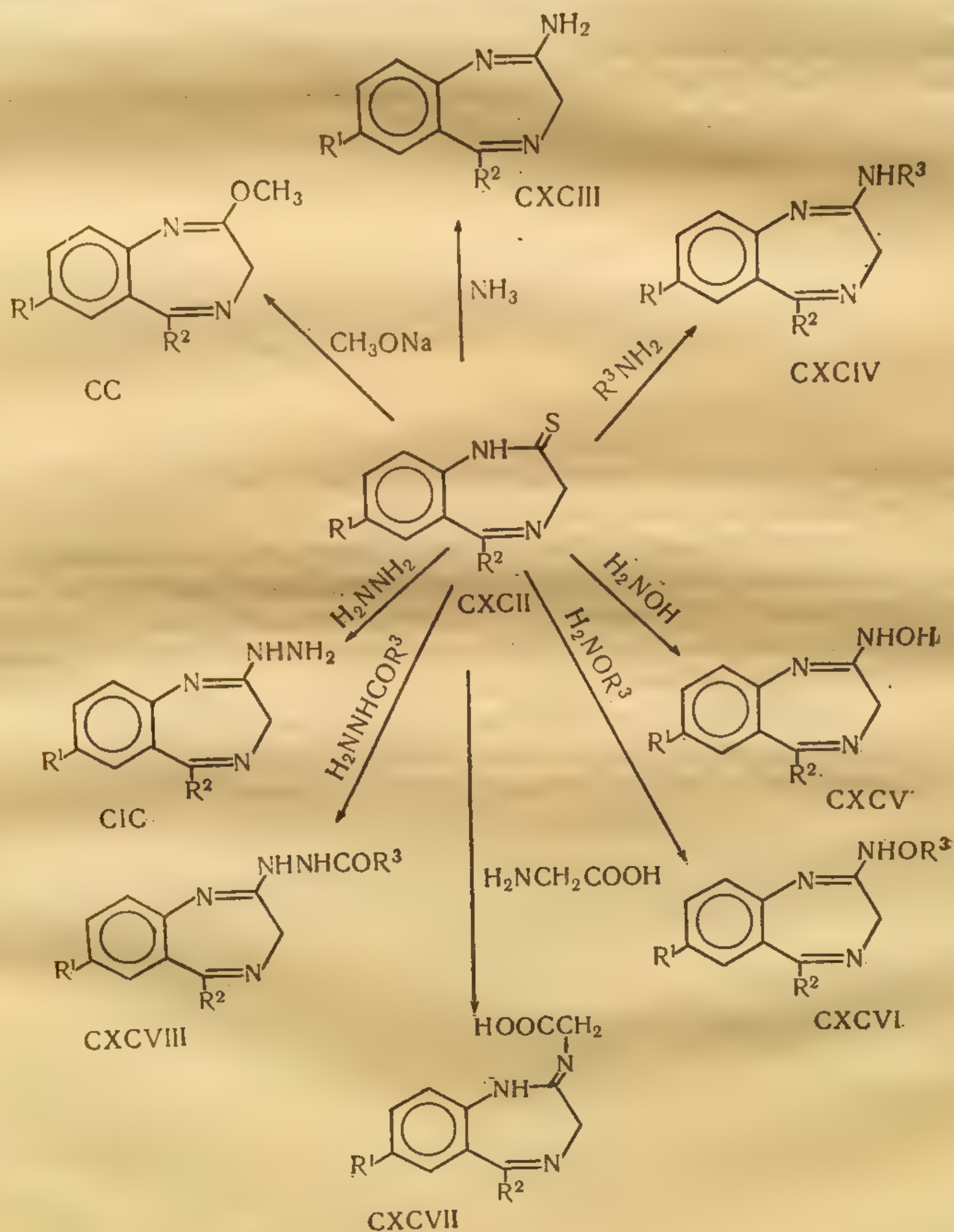


В 1-ацетил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах замещаются оба атома кислорода. При кипячении 4-окисей 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с пятисернистым фосфором в пиридине

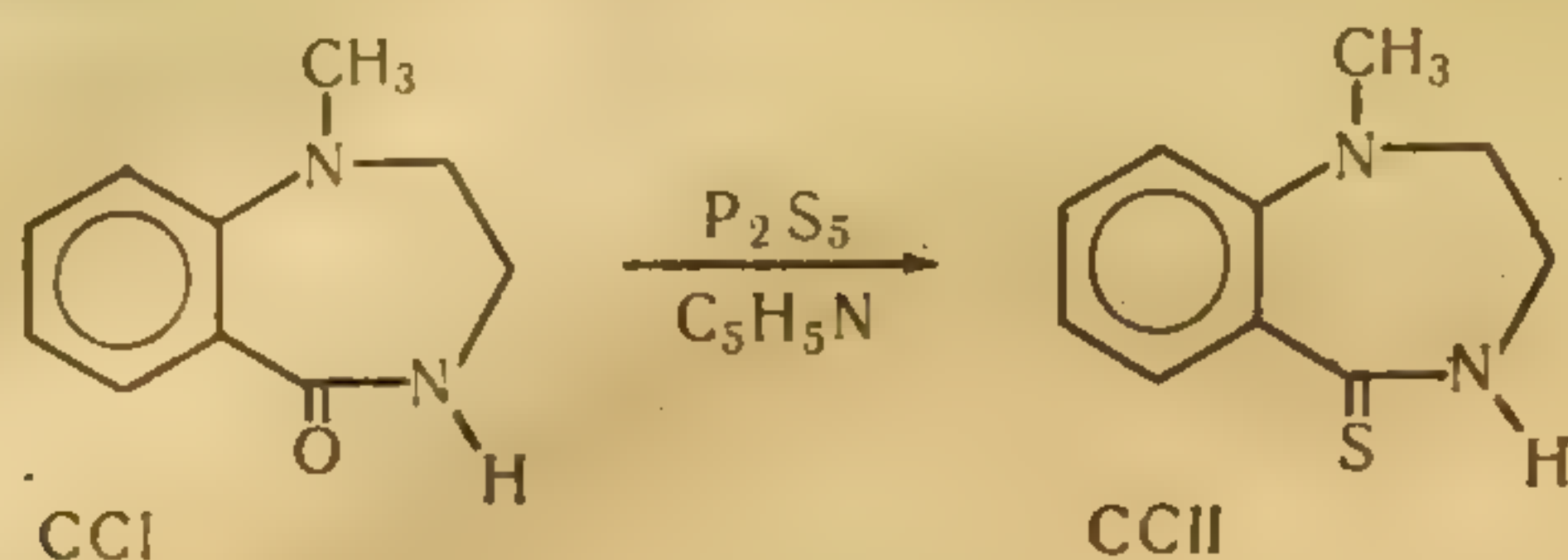
образуются соединения CXСII, а не их 4-окиси, как можно было бы ожидать [138]:



Реакции нуклеофильного присоединения по связи $\text{C}=\text{S}$ соединений CXСII позволяют получать разнообразные 2-замещенные 1,4-бенздиапины [136, 138—141]. Некоторые из таких превращений представлены ниже:

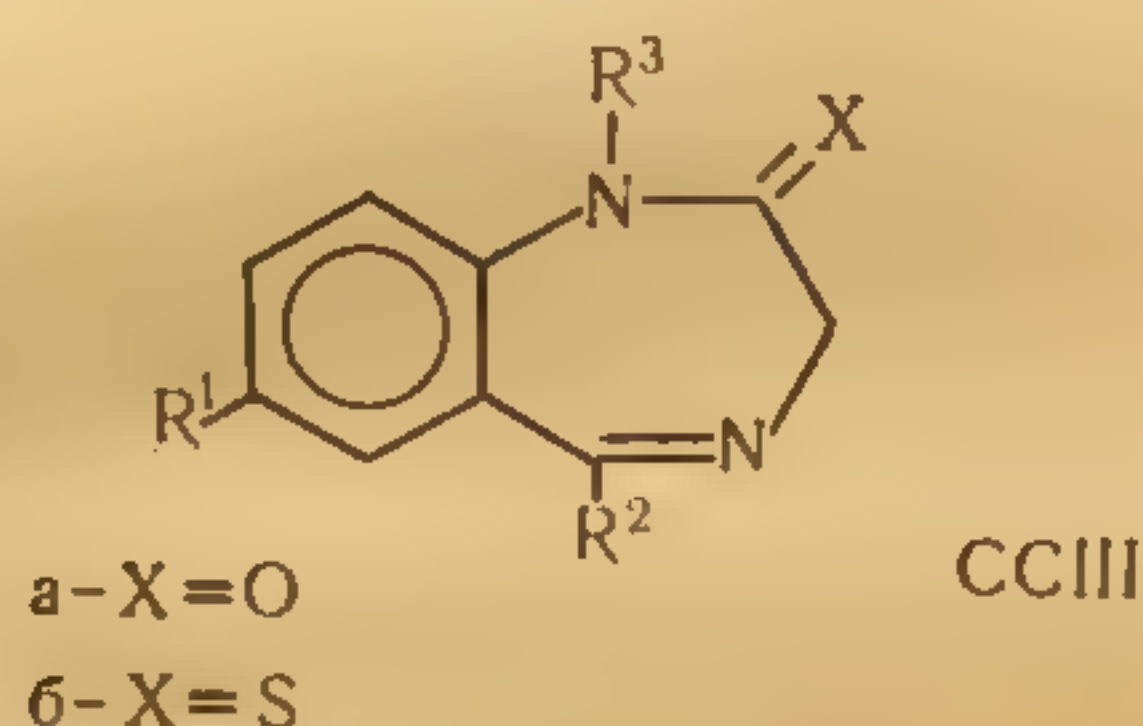


Тетрагидро-1,4-бенздиазепин-5-оны получают аналогично веществам СХСII [142]:



РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ ПО МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППЕ

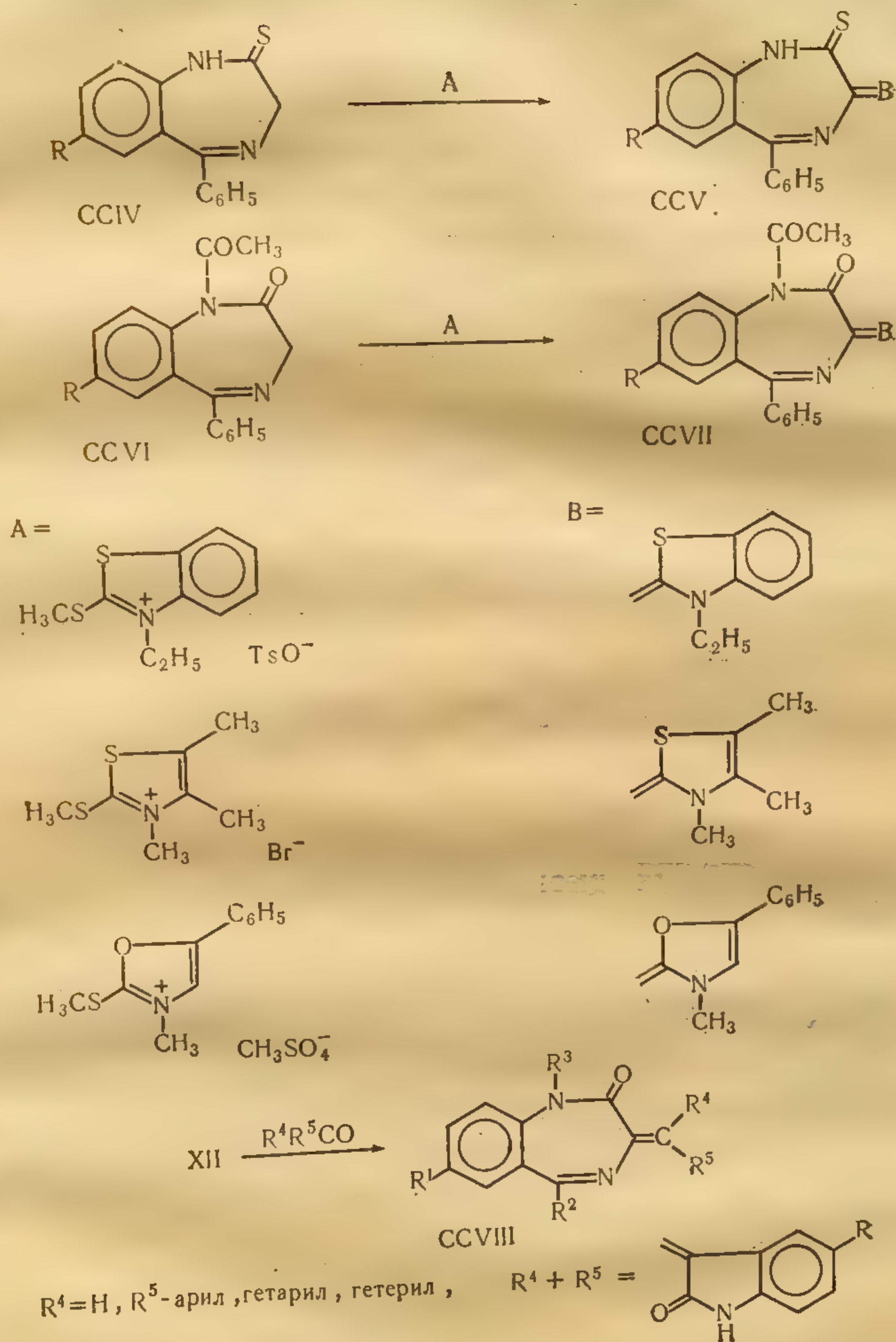
Большие возможности модификации структуры 1,4-бенздиазепинов открывает реакция конденсации 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионов ССIII с электрофильными реагентами



Первая публикация, посвященная данному вопросу, появилась в 1971 г. [143]. В этой работе показано, что 1,4-бенздиазепины ССIII в реакции с некоторыми электрофильными реагентами (2-метилмеркапто-3-этилбензтиазолий тозилатом, 2-метилмеркапто-3,4,5-триметилтиазолий бромидом и 2-метилмеркапто-3-метил-5-фенил-оксазолий метилсульфатом) дают 3-гетарилиден-1,4-бенздиазепины ССV и ССVII, представляющие собой красители типа мероцианиновых. Конденсация протекает при непродолжительном кипячении реагентов в среде абсолютного эталона в присутствии триэтиламина.

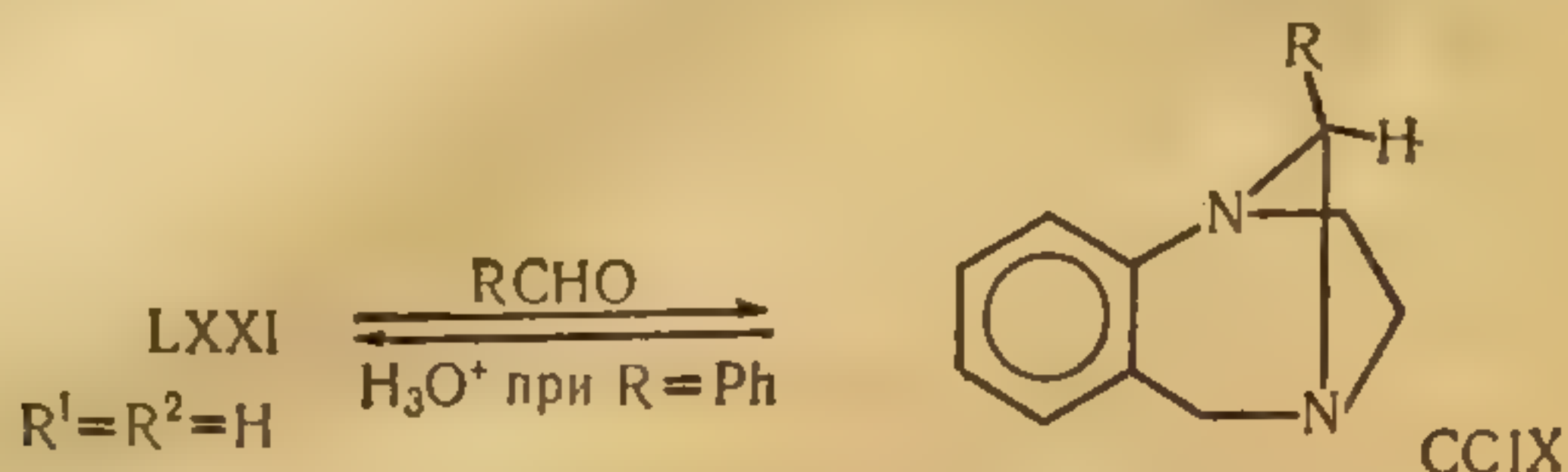
Более реакционноспособными субстратами данной реакции являются тионы ССIIIб. Соединения ССIIIа ($R^3 = \text{CH}_3$ или $R^3 = \text{H}$) с реагентами А (схема 10) не взаимодействовали. Активирование метиленовой группы веществ ССIIIа за счет введения в положение 1 ацетильной группы позволило получить соединения ССVII. Конденсация соединений типа ССIII с электрофильными реагентами по метиленовой группе имеет общий характер и распространяется на такие электрофильные реагенты, как карбонильные соединения и их производные [144—148]. В этом случае реакцию проводят в среде уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия.

Схема 10



КОНДЕНСАЦИЯ ТЕТРАГИДРО-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ С АЛЬДЕГИДАМИ

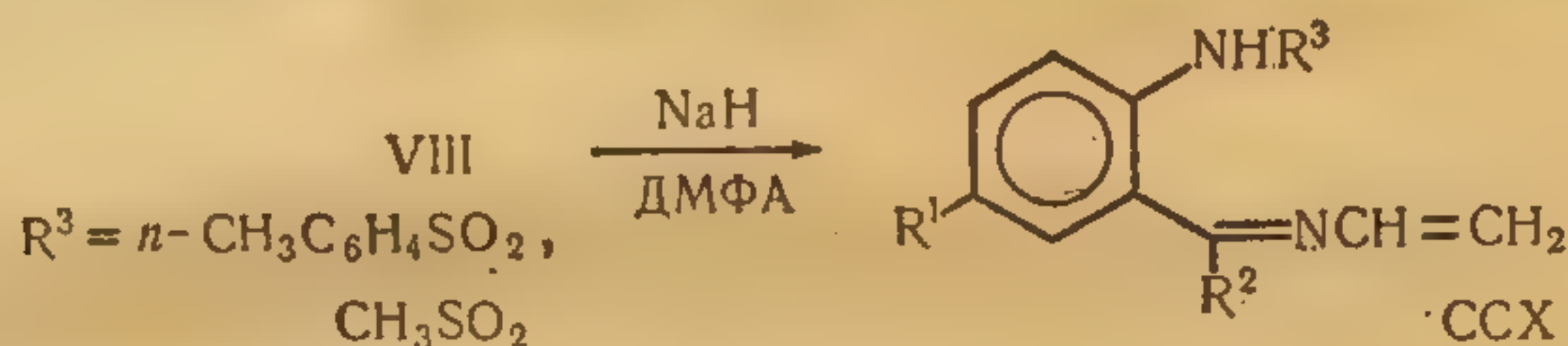
1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепины LXXI могут образовывать мостиковые системы типа CCIX при конденсации с альдегидами [149]:



Фенилметано-1,4-бенздиазепин CCIX ($R = \text{C}_6\text{H}_5$) легко превращается в исходное соединение LXXI при действии холодной соляной кислоты.

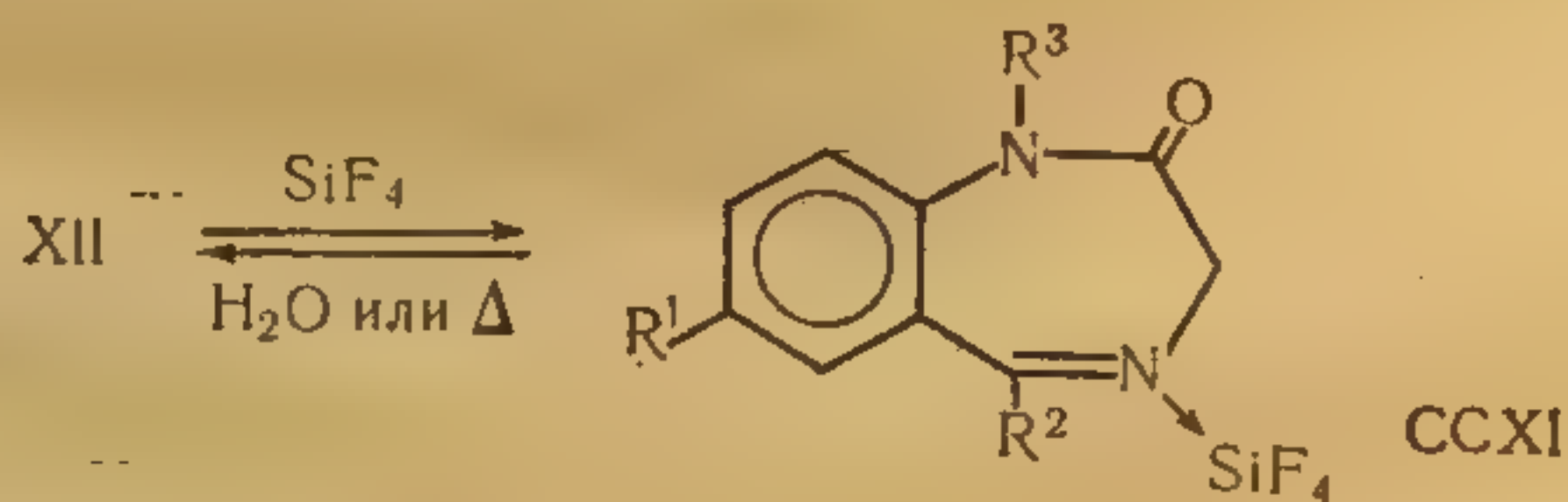
РАСКРЫТИЕ ДИАЗЕПИНОВОГО КОЛЬЦА 1-СУЛЬФАМИДО-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

При действии гидрида натрия на 1-сульфамидо-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины в диметилформамиде образуются шиффовы основания CCX [149]:



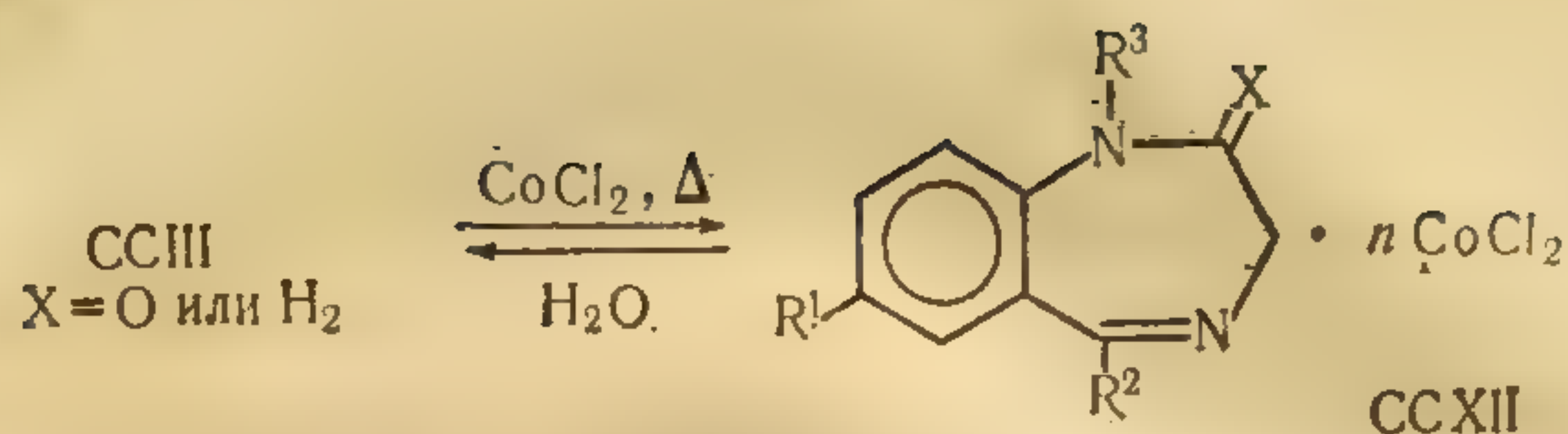
ОБРАЗОВАНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АДДУКТОВ

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны и их 4-окиси образуют аддукты с кислотами Льюиса. При пропускании через растворы соединений XII в углеводородах сухого четырехфтористого кремния в осадок выпадают кристаллические аддукты CCXI, которые при нагревании или действии воды превращаются в исходные бенздиазепиноны [34]:

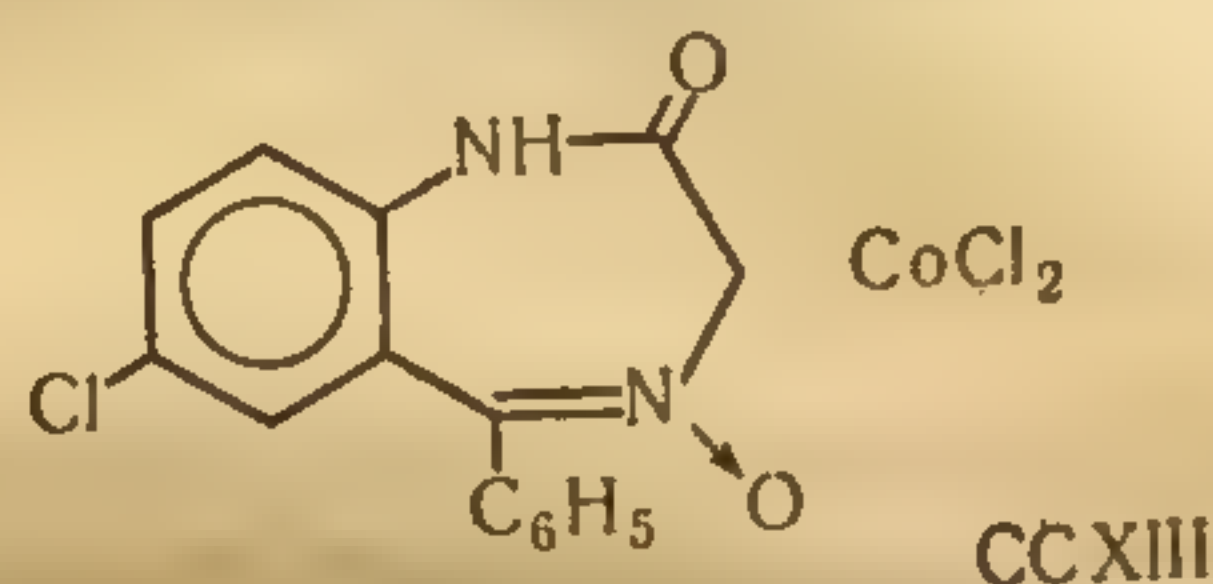


Кипячение в ацетоне или сплавление 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов CCIII ($X = \text{O}, \text{H}_2$) с хлористым кобальтом дает с практически количественным выходом ярко окрашенные аддукты CCXII

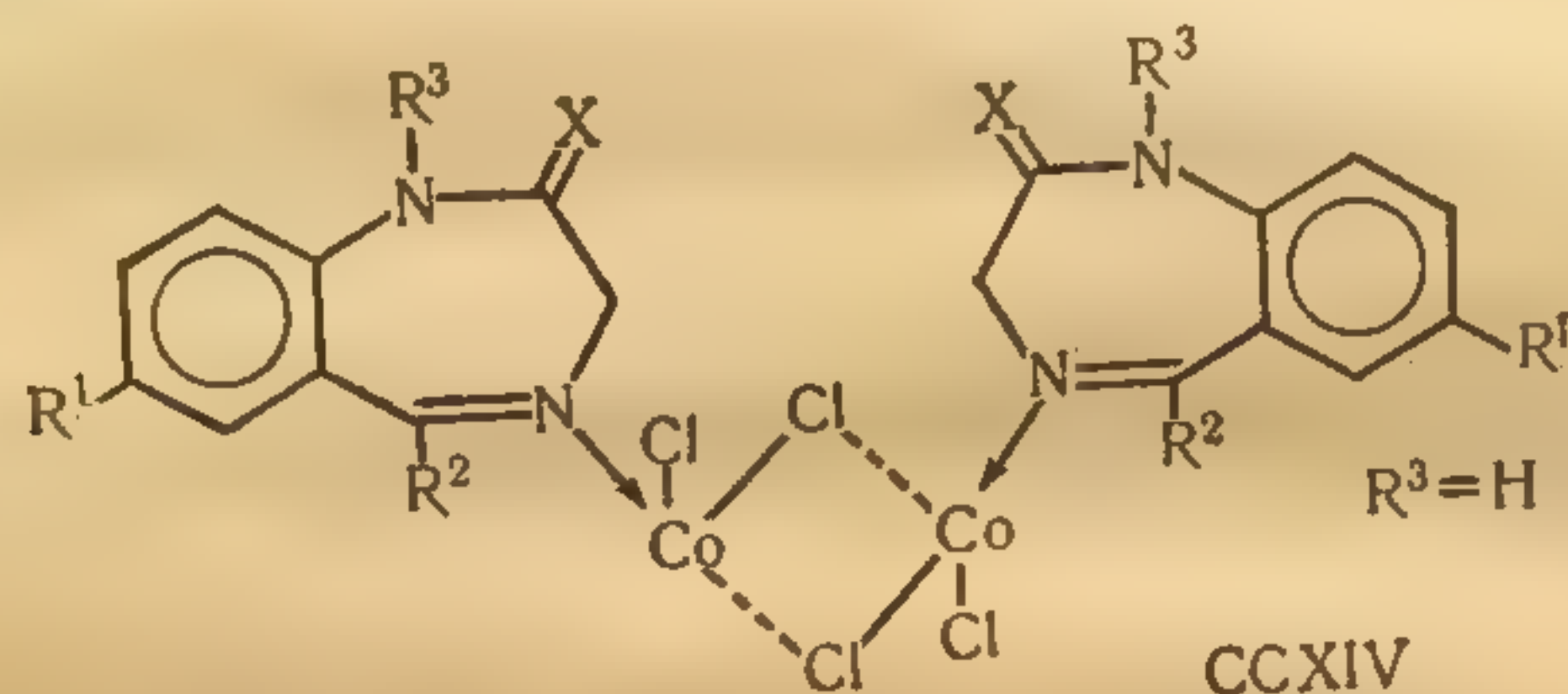
[150]:



В этих же условиях получен аддукт демоксепам (XXXIV, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$) с CoCl_2 ССXIII

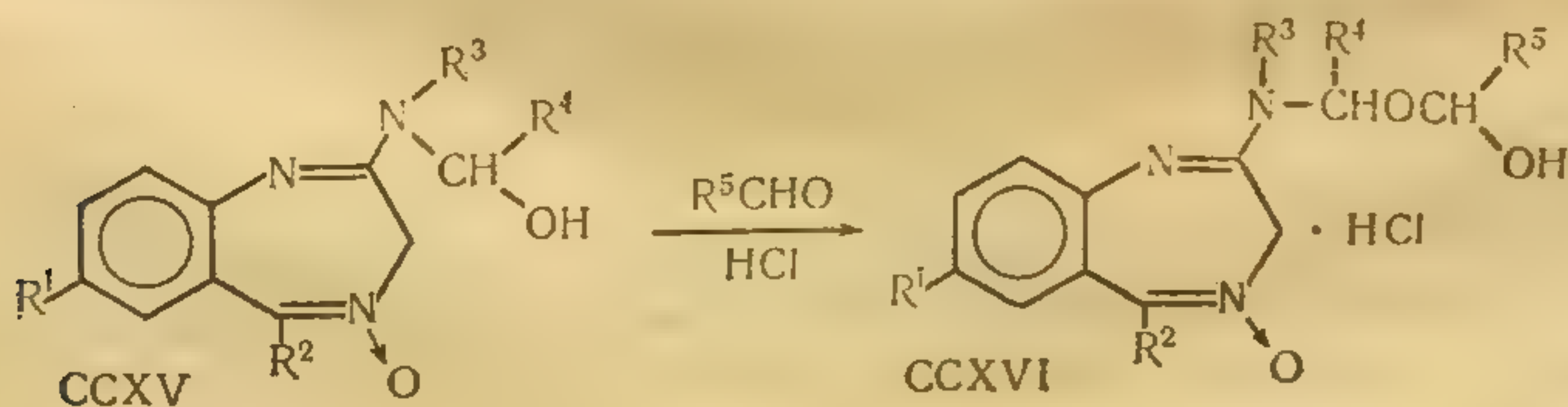


Изучение состава и структуры координационных соединений ССXII и ССXIII с помощью элементного, термогравиметрического анализа и ИК-спектроскопии позволило приписать им структуру ССXIV

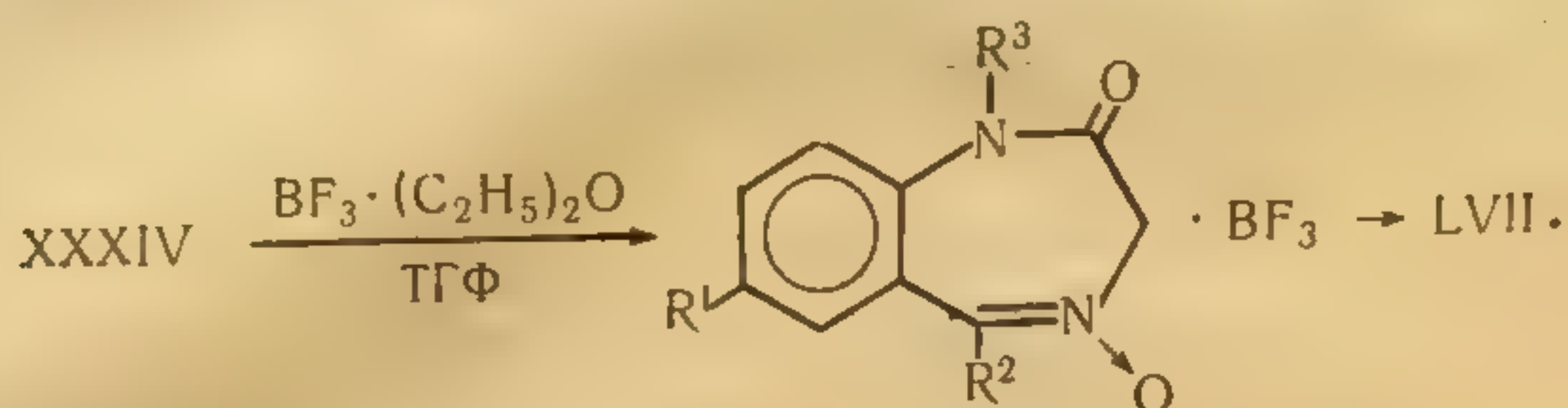


Аддукты ССXIII имеют различную окраску в зависимости от структуры лиганда, что может быть использовано в аналитической практике. Образование координационных соединений некоторых 1,4-бенздиазепиновых препаратов с тетрагидрисутом [151] и тиоцианатами [152] положено в основу методик количественного определения этих препаратов.

Диазепам XII ($\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$) взаимодействует в бензоле с хлоральгидратом при температуре 40°C , образуя аддукт, обладающий, как и диазепам, успокаивающим, противосудорожным и миорелаксantным действием [153]. Нерастворимые в воде соли аддуктов N-окисей 3H-1,4-бенздиазепинов ССXVI получают при взаимодействии N-окисей ССXV с альдегидами [154]:



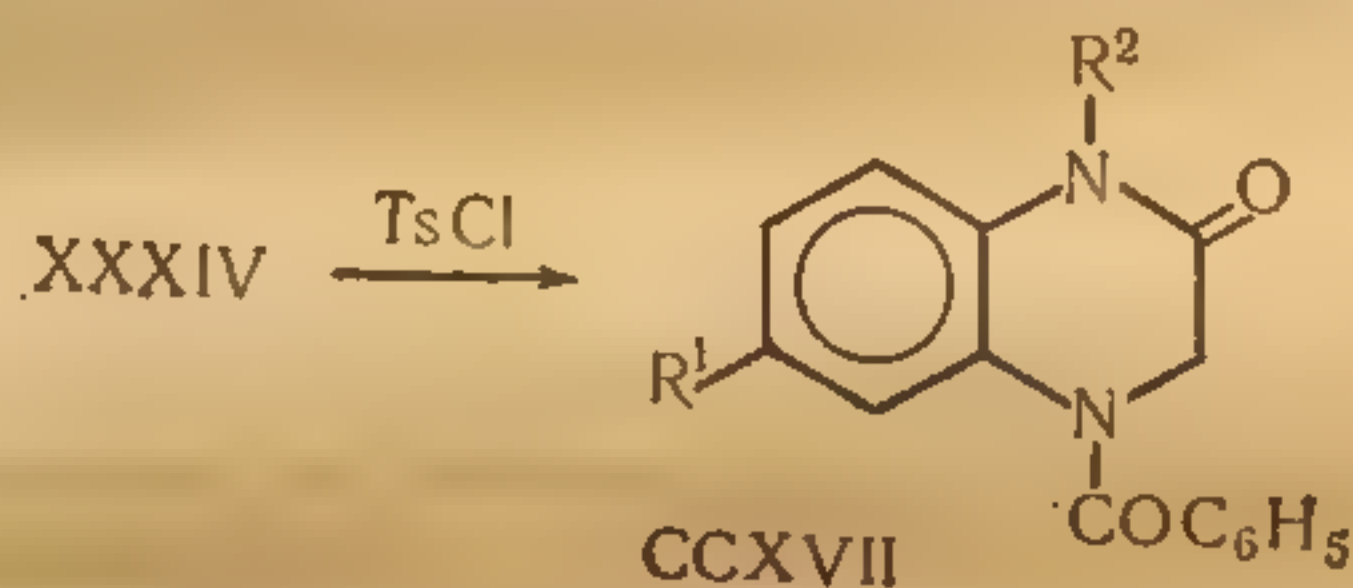
В 1970 г. Шлагер [155, 156] установил, что аддукты 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с кислотами Льюиса или их эфирами в среде нитрилов легко изомеризуются в фармацевтически важные 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны:



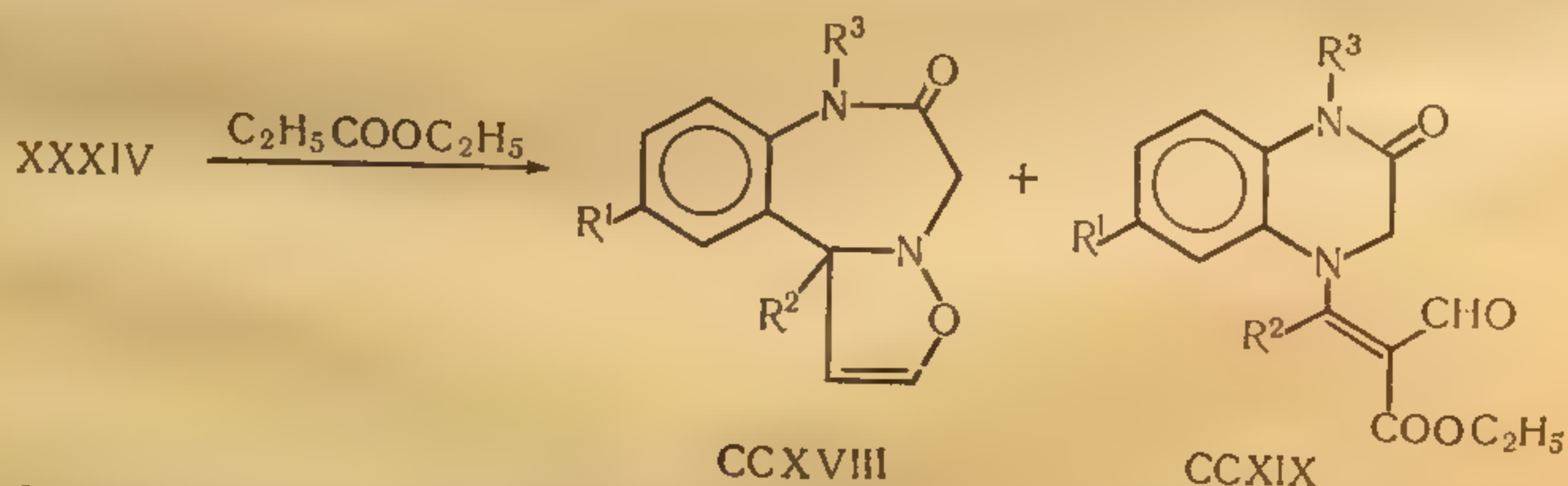
ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ИЗОМЕРИЗАЦИИ

Как уже отмечалось, производные 1,4-бенздиазепинов в ходе реакций претерпевают различные перегруппировки и изомеризации. Основные типы перегруппировок 1,4-бенздиазепинов описаны в обзоре Фрайера [157]. Мы, рассматривая химические свойства 1,4-бенздиазепинов, останавливались на некоторых известных перегруппировках соединений данного класса (см. с. 117, 118, 120, 123, 124, 127, 140), приводящих к производным хиназолина, хинолина, оксазолохинолина, индола, изоиндола, индазола и др. Представляют интерес и другие перегруппировки 1,4-бенздиазепинов.

В работе [158] описана перегруппировка типа бекмановской, имеющая место при действии на 4-окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов *n*-толуолсульфохлорида, в результате которой получают производные тетрагидрохиноксалин-2-она:

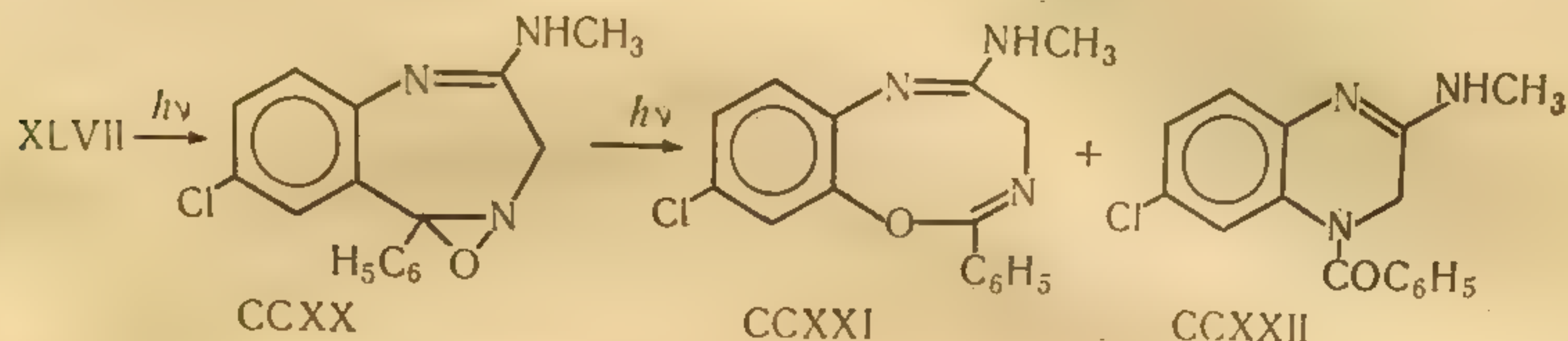


Еще один вариант бекмановской перегруппировки наблюдается при действии этилового эфира пропионовой кислоты на соединения типа XXXIV. В данной реакции в качестве побочного продукта образуются тетрагидрохиноксалин-2-оны CCXVIII [159]:

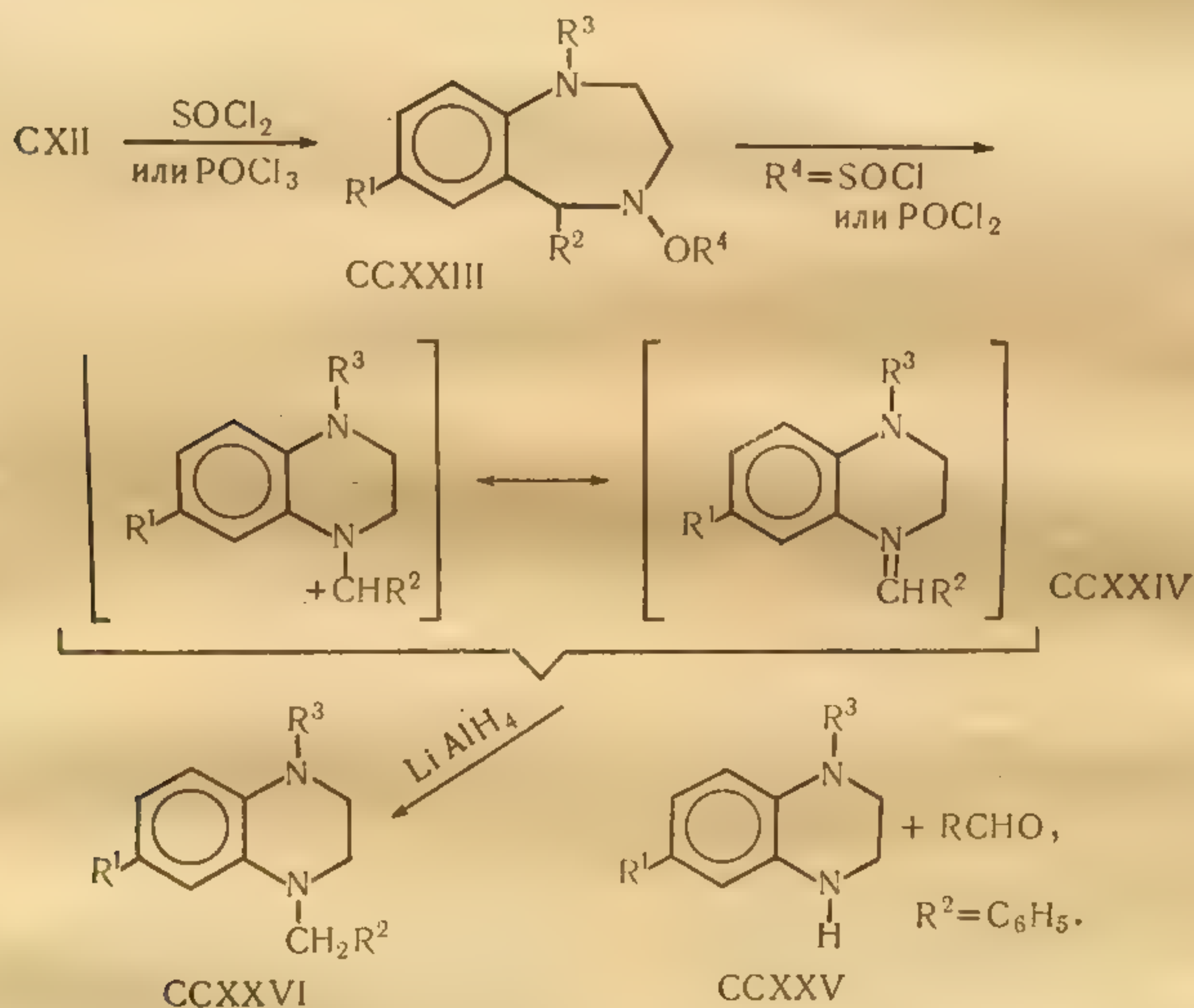


Производные хиноксалина получают также при перегруппировке хлордиазепоксида и тетрагидро-1,4-бенздиазепинов типа

XLVII. При облучении хлордiazепоксида протекает обычное для нитронов превращение в оксазиридиновое производное CCXX, которое при дальнейшем фотолизе дает смесь хиноксалина CCXXII и бензоксадиазоцина CCXXI [160, 161]:

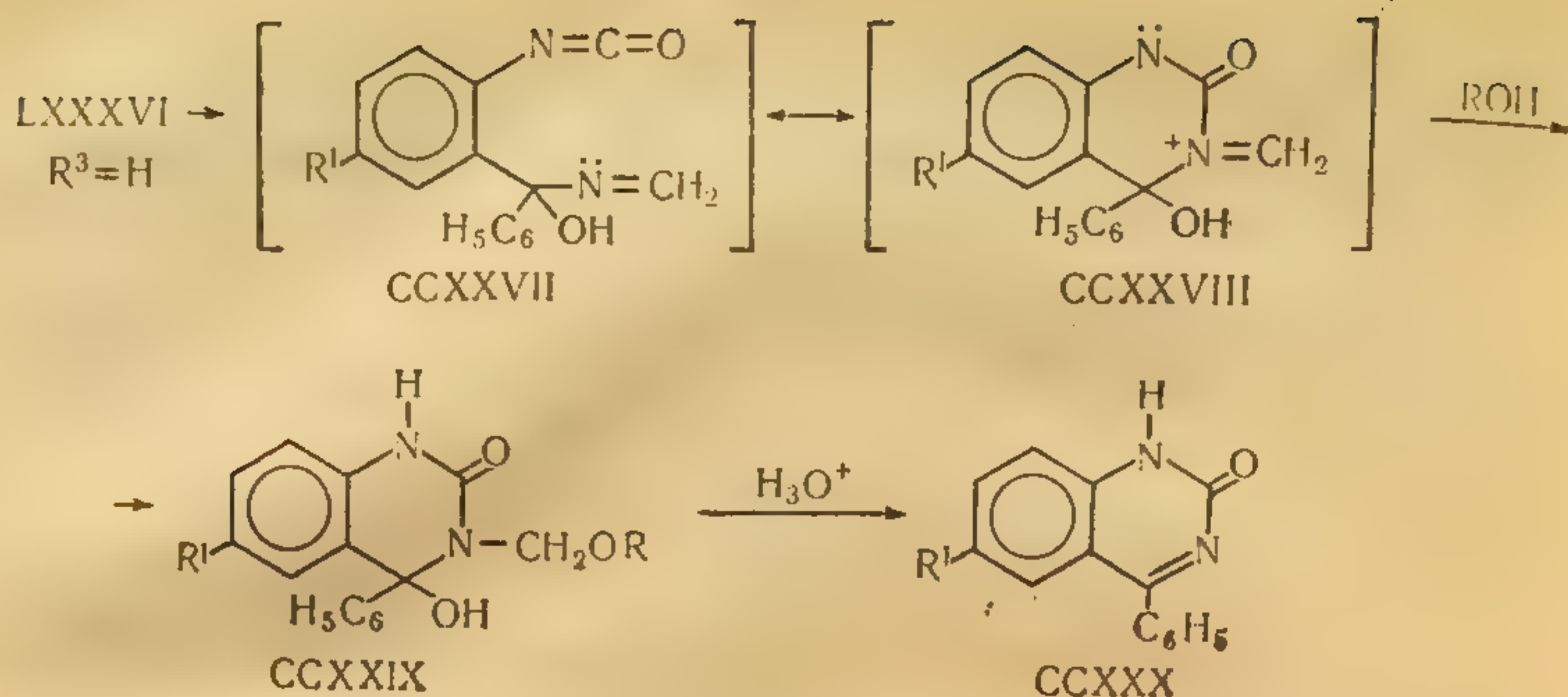


4-Окси-тетрагидро-1,4-бенздиазепины при действии тионилхлорида или хлорокиси фосфора дают тетрагидрохиноксалины CCXXV и бензальдегид [158]. Механизм перегруппировки представлен схемой

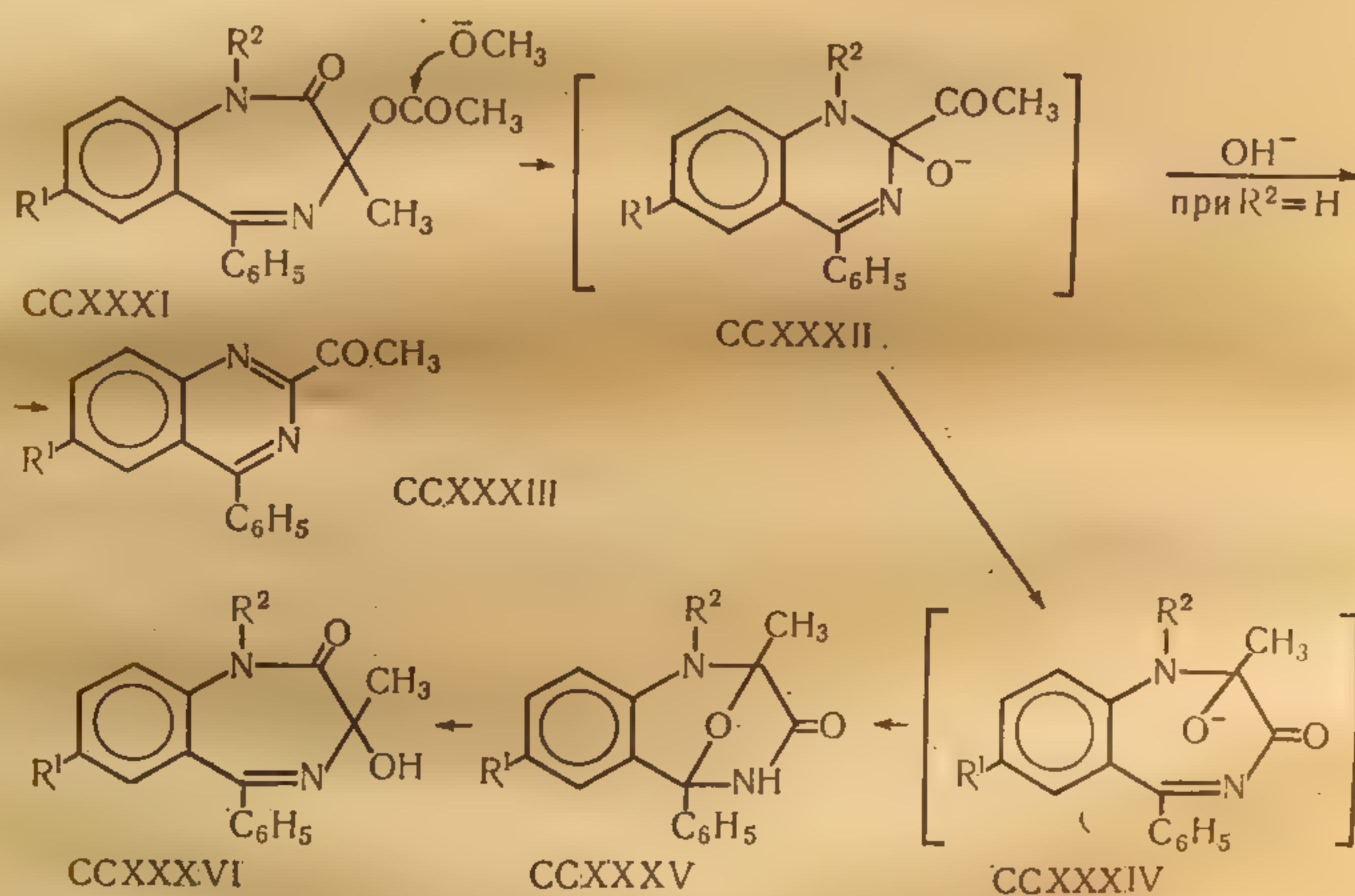


Справедливость такой интерпретации механизма данной перегруппировки подтверждается выделением 4-бензилхиноксалина CCXXVI при добавлении реакционной смеси алюмогидрида лития.

Действие спирта на оксазиридинобенздиазепиноны LXXXVI ($\text{R}^3 = \text{H}$) приводит к сужению семичленного цикла до шестичленного [162]. Образование хиназолинонов CCXXX в этом случае протекает по схеме

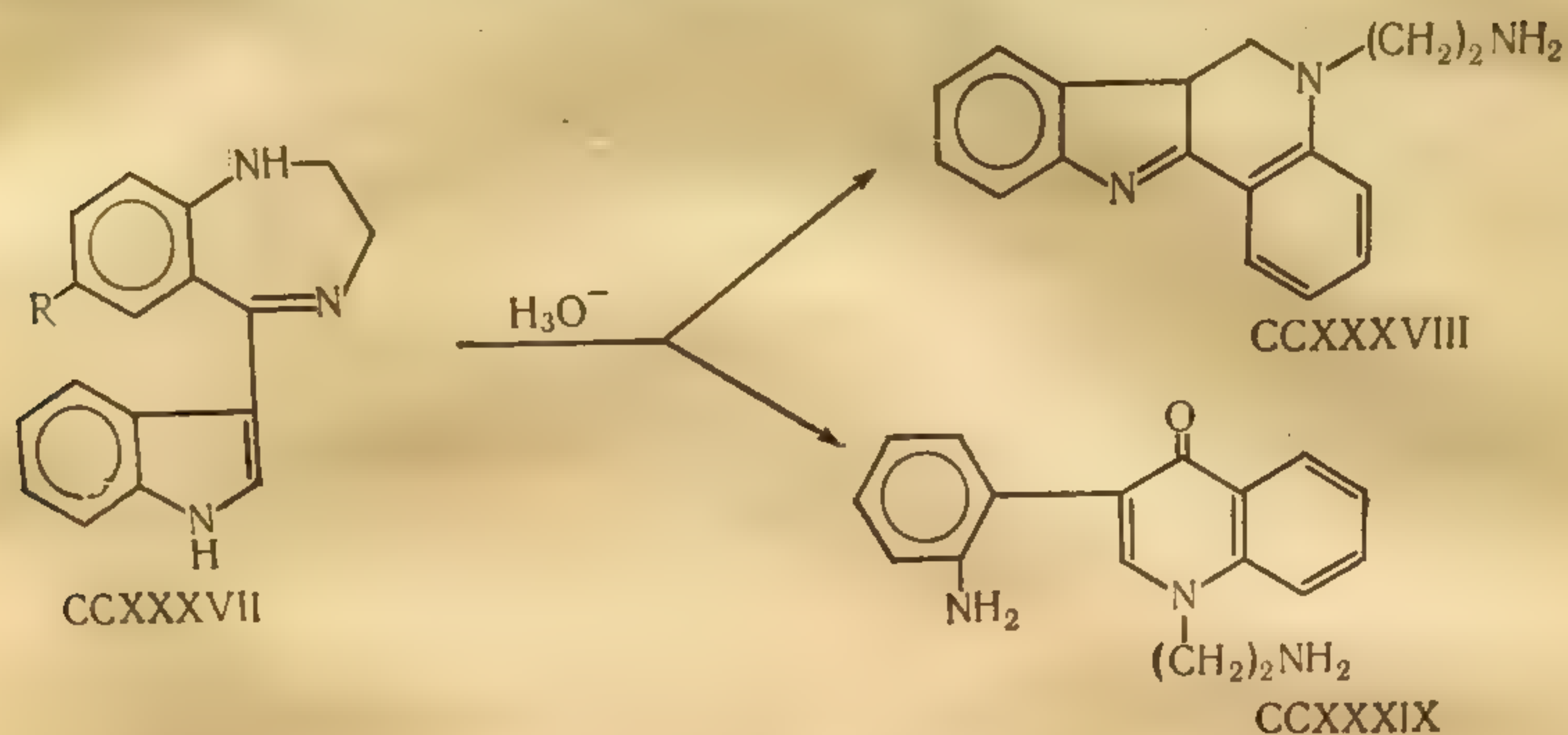


При действии оснований на 3-метил-3-ацетилокси-, 2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны CCXXXI в качестве промежуточных соединений образуются анионы CCXXXII, которые при $R^2 = H$ превращаются в 2-ацетилхиназолины CCXXXIII. Анионы CCXXXII при $R^2 \neq H$ в этих же условиях дают эпоксибенздиазепиноны CCXXXV, которые при действии хлористого водорода в этиловом спирте образуют 3-метил-3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны [163, 164]:

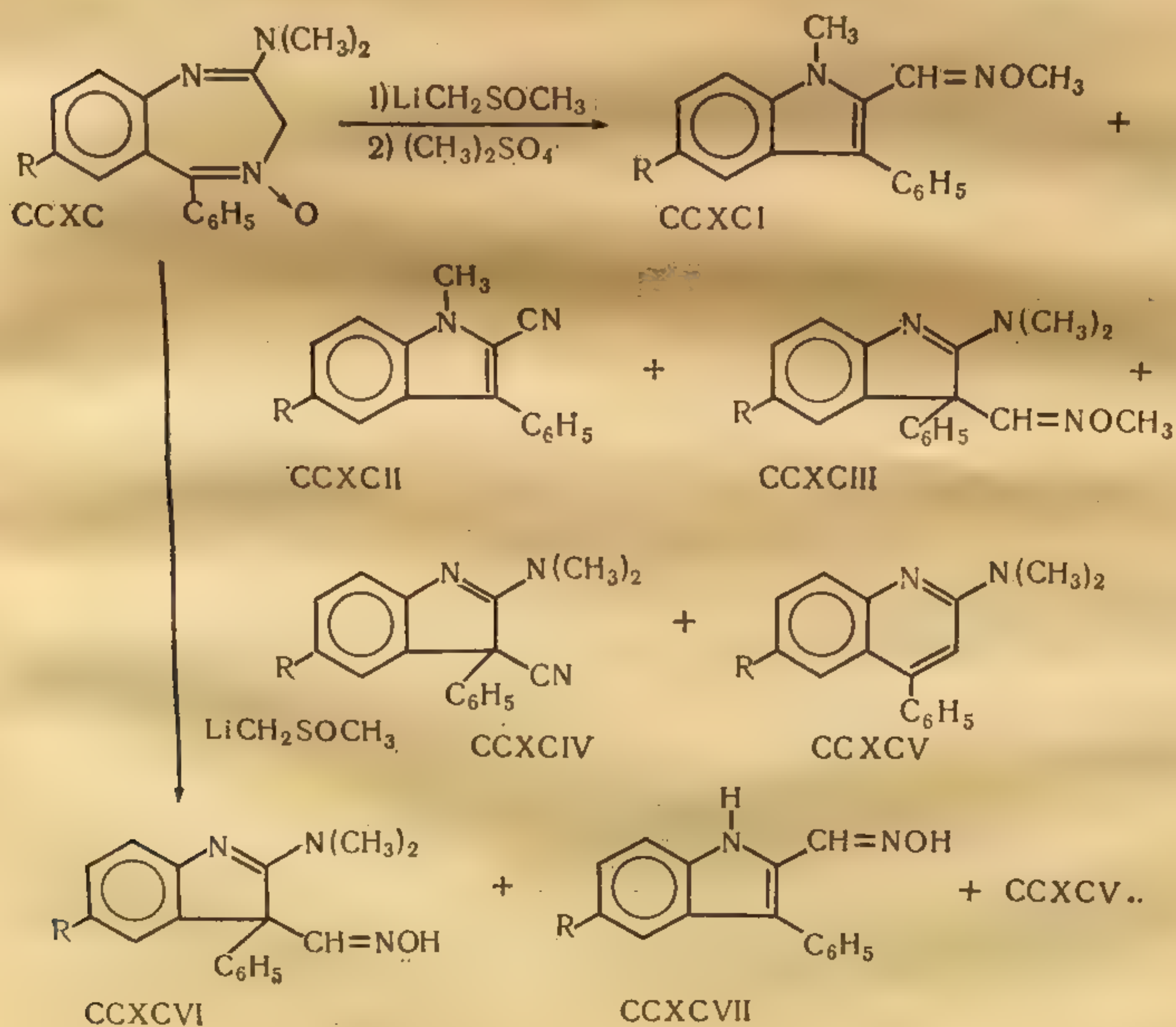


Действие кислоты на 5-индолил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины CCXXXVII приводит к индолохинолинам CCXXXVIII либо хино-

лонам CCXXXIX в зависимости от условий реакции [165]:



Сложная смесь производных индола CCXCI — CCXCIV и хинолина CCXCV образуется при действии диметилсульфата на N-окиси 2-диметиламино-3Н-1,4-бенздиазепинов CCXC в присутствии литий-диметилсульфоксида [166]. Реакция N-окисей CCXC с литийдиметилсульфоксидом дает производные индола CCXCVI, CCXCVII и хинолина CCXCV



- СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
1. Mährle H., S. 3.
2. Богачев З. И. — Химия ге...
3. H. ... J. Пат. 3...
4. Bell S. C., Sulkowski J., p. 562.
5. Богатский А. В., А...
6. Богатский А. В., Чумаченко А. В., А...
7. Graf E., El-Menachem, AH USSR, 1980, № 10H186П.
8. Sternbach L., Reeder E.
9. Sternbach L., Reeder E., p. 332.
10. Sternbach L., Reeder E.
11. Stempel A., Sternbach L., 10H186П.
12. Mayer W., Erbe S., V...
13. Metlesics W., Tavares
14. Felix A., Earley J., p. 731.
15. Fryer R., Earley J., S...
16. Ogata M., Matsumoto
17. Bracken A., Pocker A.
18. Birkinshaw J., Luckue J., 1963, 89, p. 196.
19. Mohammed Y., Luckue
20. Uskokovic M., Jacobo
21. Sternbach L., Reeder E.
22. Bell S., Childress S.
23. Metlesics W., Silverma
24. Bell S., Gochman C., C...
25. Meguro K., Kuwada Химия, 1973, 7H456П.
26. Meguro K., Kuwada Химия, 1972, 7H374П.
27. Moffett R., Rudzik A.
28. Bell S. Пат. 3296249
29. Bell S., Mc. Cully H. 1968, 11, p. 457.
30. Богатский А. В., Вина З. И., Чумаченко А. В., 1972, вып. 4
31. Богатский А. В., Вина З. И., Чумаченко А. В., 1972, вып. 4
32. Walkenstein S., Wiser Sci., 1964, 53, p. 118
33. Bell S. Пат. 3324114 (Химия, 1970, 40, с. 1)
34. Андронати С. А., Богачев З. И., Чумаченко А. В., 1970, 40, с. 1
35. Fryer R., Sternbach L.
36. Fryer R., Sternbach L.
37. Sulkowski T., Brust B.
38. Metlesics W., Childr...
39. Metlesics W., Sternbach L.
40. Масыда Р., Фуд...



1. Mährle H., ...
2. Bogatский А. В., ...
3. ...
4. Bell S. C., ...
5. Bogatский А. В., ...
6. Bogatский А. В., ...
7. Graf E., El-Menahizy ...
8. Sternbach L., Reeder ...
9. Sternbach L., Reeder ...
10. Sternbach L., Reeder ...
11. Stempel A., Sternbach ...
12. Mayer W., Erbe S., ...
13. Metlesics W., Tavares ...
14. Felix A., Earley J., ...
15. Fryer R., Earley J., ...
16. Ogata M., Matsumoto ...
17. Bracken A., Pocker A. ...
18. Birkinshaw J., Luckue ...
19. Mohammed Y., Luckue ...
20. Uskokovic M., Jacobo ...
21. Sternbach L., Reeder ...
22. Bell S., Childress S. — ...
23. Metlesics W., Silverma ...
24. Bell S., Gochman C., ...
25. Meguro K., Kuwada ...
26. Meguro K., Kuwada ...
27. Moffett R., Rudzik ...
28. Bell S. Пат. 3296249 ...
29. Bell S., Mc. Cully ...
30. Bogatский А. В., В ...
31. Богатский А. В., В ...
32. Богатский А. В., ...
33. Walkenstein S., Wiser ...
34. Bell S. Пат. 3324114 ...
35. Андронати С. А., Бо ...
36. Клыгуль Т. А., Худя ...
37. Fryer R., Sternbach L ...
38. Fryer R., Brust B., ...
39. Sulkowski T., Childr ...
40. Metlesics W., Sternb ...
41. Metlesics W., Sternb ...
42. Масыда Р., Фуд ...



9. Sternbach L., Reeder E. p. 332.
10. Sternbach L., Sternbach L.
11. Stempel A., Sternbach L. 10H186П.
12. Mayer W., Erbe S., V.
13. Metlesics W., Tavares
14. Felix A., Earley J., p. 731.
15. Fryer R., Earley J.,
16. Ogata M., Matsumoto
17. Bracken A., Pocker A.
18. Birkinshaw J., Luckue J., 1963, 89, p. 196.
19. Mohammed Y., Luckue
20. Uskokovic M., Jacobe
21. Sternbach L., Reeder E.
22. Bell S., Childress S.—
23. Metlesics W., Silverma
24. Bell S., Gochman C.,
25. Meguro K., Kuwada
26. Химия, 1973, 7H455П.
27. Meguro K., Kuwada X 1972, 7H374П.
28. Moffett R., Rudzik A
29. Bell S. Пат. 3296249
30. Bell S., Mc. Cully K. 1968, 11, p. 457.
31. Богатский А. В., В на З. И., Чумаченко шества, 1972, вып. 4
32. Богатский А. В., гуль Т. А., Ряхин В.
33. Walkenstein S., Wiser Sci., 1964, 53, p. 118
34. Bell S. Пат. 3324114 (Клыгуль Т. А., Бо химии, 1970, 40, с. 1
35. Fryer R., Sternbach L.
36. Fryer R., Brust B., Childr
37. Sulkowski T., Sternb
38. Metlesics W., Sternb
39. Metlesics W., Sternb
40. Масыда Р., Фуд



26. Химия, 1973, 7Н455П.
27. Мезуро К., Кувада Х. 1972, 7Н374П.
28. Moffett R., Rudzik A. Пат. 3296249
29. Bell S., Mc. Caully K. 1968, 11, p. 457.
30. Богатский А. В., Вина З. И., Чумаченко И. Шестава, 1972, вып. 4
31. Богатский А. В., Клыгуль Т. А., Ряхин В. В. Walkenstein S., Wiser Sci., 1964, 53, p. 118
32. Bell S. Пат. 3324114
33. Андронами С. А., Богатский А. В., Клыгуль Т. А., Худяков Ф. И., 1970, 40, с. 1
34. Fryer R., Sternbach L. Fryer R., Sternbach L. Sulkowski T., Child Mettlesics W., Sternbach W., Sternbach W. Macyda P., Фуд...
35. 7Н455П.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Möhrle H., Schmittenhelm D., Gundlach P.— Arch. Pharm., 1972, 305, S. 108.
2. Богатский А. В., Вихляев Ю. И., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И.— Химия гетероцикл. соединений, 1973, № 11, с. 1558.
3. Hellerbach J. Пат. 560706 (Швейц.).— РЖ Химия, 1975, 22011П.
4. Bell S. C., Sulkowski T., Gochman C., Childress S.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 562.
5. Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И., Руденко О. П., Старовойт И. А., Чумаченко Т. К.— Журн. общ. химии, 1972, 42, с. 2571.
6. Богатский А. В., Андронати С. А., Смольский С. П., Тригуб Л. П.— Докл. АН УССР, 1980, № 2, с. 51.
7. Graf E., El-Menahawy M.— Pharm. unserer Zeit, 1977, 6, S. 171.
8. Sternbach L., Reeder E.— J. Org. Chem., 1961, 26, p. 1111.
9. Sternbach L., Reeder E., Stempel A., Rachlin A.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 332.
10. Sternbach L., Reeder E., Archer G.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 2456.
11. Stempel A., Sternbach L. Пат. 413525 (Австралия).— РЖ Химия, 1973, 10Н186П.
12. Mayer W., Erbe S., Wolf G., Voigt R.— Pharmazie, 1974, 29, S. 700.
13. Metlesics W., Tavares R., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 1311.
14. Felix A., Earley J., Fryer R., Sternbach L.— J. Heterocycl. Chem., 1968, 5, p. 731.
15. Fryer R., Earley J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1967, 32, p. 3798.
16. Ogata M., Matsumoto H., Hirose K.— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 776.
17. Bracken A., Pocker A., Raistrick H.— Biochem. J., 1954, 57, p. 587.
18. Birkinshaw J., Luckner M., Mohammed Y., Mothes K., Stickings C.— Biochem. J., 1963, 89, p. 196.
19. Mohammed Y., Luckner M.— Tetrahedron Lett., 1963, N 28, p. 1953.
20. Uskokovic M., Jacobelli J., Wenner W.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 3606.
21. Sternbach L., Reeder E.— J. Org. Chem., 1961, 26, p. 4936.
22. Bell S., Childress S.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 1691.
23. Metlesics W., Silverman G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 1621.
24. Bell S., Gochman C., Childress S.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 3010.
25. Meguro K., Kuwada Y., Nagawa Y., Masuda T. Пат. 3652754 (США).— РЖ Химия, 1973, 7Н456П.
26. Мегуро К., Кувада Х., Нагава Ю., Масуда Т. Пат. 23070 (Яп.).— РЖ Химия, 1972, 7Н374П.
27. Moffett R., Rudzik A.— J. Med. Chem., 1973, 16, p. 1256.
28. Bell S. Пат. 3296249 (США).— РЖ Химия, 1968, 18Н407П.
29. Bell S., Mc. Cully R., Gochman C., Childress S., Gluckman M.— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 457.
30. Богатский А. В., Вихляев Ю. И., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И., Чумаченко Т. К., Якубовская Л. Н.— Физиологически актив. вещества, 1972, вып. 4, с. 96.
31. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина З. И., Клыгуль Т. А., Ряхин В. Ф.— Хим.-фармац. журн., 1974, 8, № 5, с. 13.
32. Walkenstein S., Wiser R., Gudmundsen C., Kimmel H., Corradino R.— J. Pharm. Sci., 1964, 53, p. 1181.
33. Bell S. Пат. 3324114 (США).— РЖ Химия, 1968, 13Н403П.
34. Андронати С. А., Богатский А. В., Вихляев Ю. И., Жилина З. И., Кац Б. М., Клыгуль Т. А., Худякова В. Н., Чумаченко Т. К., Эннан А. А.— Журн. общ. химии, 1970, 40, с. 1881.
35. Fryer R., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 524.
36. Fryer R., Brust B., Earley J., Sternbach L.— J. Chem. Soc., 1967, N 5, p. 366.
37. Sulkowski T., Childress S.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 2150.
38. Metlesics W., Sternbach L. Пат. 3644336 (США).— РЖ Химия, 1973, 1Н268П.
39. Metlesics W., Sternbach L. Пат. 3812103 (США).— РЖ Химия, 1975, 80173П.
40. Масуда Р., Фудзии С., Найто К. Пат. 13508 (Яп.).— РЖ Химия, 1973, 7Н455П.

41. Moffett R., Rudzik A.— J. Med. Chem., 1972, 15, p. 1079.
42. Ichii T.— J. Pharm. Soc. Jap., 1962, 82, p. 999.
43. Dong Han Kim.— J. Heterocycl. Chem., 1976, 13, p. 1187.
44. Sternbach L., Fryer R., Metlesics W., Reeder E., Sach G., Saucy G., Stempel A.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 3788.
45. Fryer R., Brust B., Earley J., Sternbach L.— J. Med. Chem., 1964, 7, p. 386.
46. Uskokovic M., Wenner W. Пат. 3261828 (США).— Chem. Abstrs, 1966, 65, 10601.
47. Hoffmann La Roche. Пат. 66/5349 (Юж. Африка).— Chem. Rev., 1968, 68, p. 747.
48. Fryer R., Earley J., Sternbach L.— J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, p. 3173.
49. Reeder E., Sternbach L. Пат. 3247186 (США).— РЖ Химия, 1968, 3Н418П.
50. Archer G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 3798.
51. Earley J., Fryer R., Walser A. Пат. 3869448 (США).— РЖ Химия, 1975, 230194П.
52. Nedenskow P. Пат. 3801569 (США).— РЖ Химия, 1975, 30129П.
53. Ning R., Sternbach L. Пат. 3801569 (США).— РЖ Химия, 1975, 30129П.
54. Stempel A., Reeder E., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 4267.
55. Mc. Evoy F., Greenblatt E., Osterberd H., Allen G.— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 1248.
56. Piper H., Krüger G., Keck J., Noll R. Заявка 2311714 (ФРГ).— РЖ Химия, 1975, 110276П.
57. Ning R., Chen W., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1973, 38, p. 4206.
58. Jaunin R., Hellerbach L. Пат. 538492 (Швейцар.).— РЖ Химия, 1974, 6Н313П.
59. Ямамото Х., Инаба С., Хирохаси Т., Ямамото М., Исидзуми К., Акацу М., Маруяма И., Кумэ Р., Мори К., Идзуми Т. Пат. 48—11718 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 5Н358П.
60. Aries R. Пат. 2134811 (Фр.).— РЖ Химия, 1974, 1Н305П.
61. Derieg M., Fryer R., Sternbach L. Пат. 3534021 (США).— РЖ Химия, 1971, 15Н485П.
62. Earley J., Fryer R., Sternbach L. Пат. 120084 (Дания). РЖ Химия, 1972, 9Н314П.
63. Yamamoto H., Inaba S., Hirohashi T., Yamamoto M., Ishizumi K., Akatsu M., Maruyama I., Mori K., Kume Y., Isumi T. Пат. 3867372 (США).— РЖ Химия, 1975, 220110П.
64. Богатский А. В., Андронати С. А., Богина С. Н., Гриценко А. Н., Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Химия гетероцикл. соединений, 1974, № 9, с. 1261.
65. Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Физиологически актив. вещества, 1973, вып. 5, с. 117.
66. Wolf E., Kohl H., Hartfelder G. Пат. 2022503 (ФРГ).— РЖ Химия, 1975, 150226П.
67. Акадзу К., Кумэ Й., Хиробаси Т., Сато Х., Инаба С., Ямамото Х. Пат. 49—191 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 16Н427П.
68. Earley J., Fryer R., Sternbach L. Пат. 3290292 (США).— Chem. Abstrs, 1967, 66, 1318.
69. Saucy G., Sternbach L.— Helv. chim. acta, 1962, 45, p. 2226.
70. Hoffmann-La Roche.— Neth. Appl., 6514541 (1966).— Chem. Abstrs, 1966, 65, 10602.
71. Sternbach L., Reeder E.— J. Org. Chem., 1961, 26, p. 4936.
72. Metlesics W., Silverman G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1963, 28, p. 2459.
73. Field G., Zally W., Sternbach L.— J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, p. 332.
74. Fryer R., Archer G., Brust B., Zally W., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 1308.
75. Fryer R., Sternbach L. Пат. 3247187 (США).— РЖ Химия, 1968, 3Н418П.
76. Felix A., Earley J., Fryer R., Sternbach L.— J. Heterocycl. Chem., 1968, 5, p. 731.
77. Milkowski W., Funke S., Hüschens R., Liepmann H., Stühmer W., Zeugner H. Заявка 2221536 (ФРГ).— РЖ Химия, 1974, 20Н459П.
78. Hoffmann-La Roche. Пат. 309448 (Австр.).— РЖ Химия, 1974, 10Н280П.

79. Мэппс Х. 48—26034
 80. Акацу М. 46—19063
 81. Исидзуми К. 23, p. 2:69
 82. Неденсков Р.
 83. Нинг Р.
 84. Валсер А.
 85. Валсер А., 1978
 86. Хромас Ж.
 87. Валсер А., 18Н447П.
 88. Сантили А.
 89. Арчер Г., С.
 90. Исидзуми К. мэ Р., Инаба 20137П.
 91. Нинг Р., С.
 92. Гриот Р. Пат.
 93. Стернбах Л. Chem., 1963.
 94. Ротт Х., Ад.
 95. Валсер А., Ф.
 96. Оелшлагер Н. S. 250.
 97. Оелшлагер Н.
 98. Оелшлагер Н.
 99. Оелшлагер Н. S. 82.
 100. Оелшлагер Н.
 101. Оелшлагер Н.
 102. Голдсвортх Дж., p. 427.
 103. Старосик Р.
 104. Богатский А. тин А. Ф., с. 1358.
 105. Богатский А. тин А. Ф., Я.
 106. Кишинев: Ш. Якубовская Л. (фенил)-1,2-ди. систем: Автор. Безуглый В. Л.
 108. Якова В. Б.
 109. Фрайер Р., Бруст.
 110. Зиггиотти А., Р. мия, 1974, 12Н.
 111. Зиггиотти А., 2Н318П.
 112. Кли-Бюла. Пат.
 113. Кли-Бюла. Зая.
 114. Шмидт Дж. Пат.
 115. Хоффманн-Ла Р. р. 747.
 116. Белл С., М.
 117. Мс. Сау.

79. Мэгуро Х., Тавата А., Кувата Х., Миками И., Усуи Й., Масуда Т. Пат. 48—26034 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 10Н287П.
80. Акацу М., Кумэ Р., Хирохаси Т., Сато Х., Инаба С., Ямамото Х. Пат. 46—49063 (Яп.).— РЖ Химия, 1977, 50191П.
81. Ishizumi K., Mori K., Inaba S., Yamamoto H.— Chem. and Pharm. Bull., 1975, 23, p. 2169.
82. Nedenskov P. Пат. 1414370 (Великобритания).— РЖ Химия, 1976, 140196П.
83. Ning R., Sternbach L. Пат. 3627754 (США).— РЖ Химия, 1972, 19Н305П.
84. Walser A., Zenchoff G., Fryer R.— J. Med. Chem., 1976, 19, p. 1378.
85. Walser A., Benjamin L., Flynn T., Mason C., Schwartz R., Fryer R.— J. Org. Chem., 1978, 43, p. 936.
86. Hromas J., Novacek A. А. с. 150806 (ЧССР).— РЖ Химия, 1976, 60155П.
87. Walser A., Hellerbach J. Пат. 500996 (Швейцария).— РЖ Химия, 1972, 18Н447П.
88. Santilli A., Osdene T.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 2100.
89. Archer G., Sternbach L. Пат. 3317518 (США).— Chem. Abstrs, 1966, 65, 16988.
90. Исидзуми К., Мори К., Окамото Т., Окацэ Т., Идзуми Т., Акацу М., Кумэ Р., Инаба С., Ямамото Х. Пат. 51—5395 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 20137П.
91. Ning R., Sternbach L. Пат. 3682292 (США).— РЖ Химия, 1973, 12Н345П.
92. Griot R. Пат. 484917 (Швейц.).— РЖ Химия, 1971, 24Н444П.
93. Sternbach L., Fryer R., Keller O., Metlesics W., Sach G., Steiger H.— J. Med. Chem., 1963, 6, p. 261.
94. Roth H., Adomeit M.— Arch. Pharm., 1973, 306, S. 889.
95. Walser A., Flynn T., Fryer R.— J. Heterocycl. chem., 1978, 15, p. 577.
96. Oelschläger H., Volke J., Hoffmann H., Kurek E.— Arch. Pharm., 1967, 300, S. 250.
97. Oelschläger H., Hoffmann H.— Arch. Pharm., 1967, 300, S. 817.
98. Oelschläger H., Volke J., Kurek E.— Arch. Pharm., 1964, 297, S. 431.
99. Oelschläger H., Volke J., Lim G., Frank U.— Arzneimitt. Forsch., 1966, 16, S. 82.
100. Oelschläger H., Sengün F.— Arch. Pharm., 1973, 306, S. 737.
101. Oelschläger H., Volke J., Lim G., Bremer I.— Arch. Pharm., 1970, 303, S. 364.
102. Goldswith J., Leukins H., Grant J., Smyth W.— Anal. chim. acta, 1973, 66, p. 427.
103. Staroscik R., Prohowska I.— Farm. pol., 1971, 27, s. 533.
104. Богатский А. В., Андронати С. А., Гультия В. П., Вихляев Ю. И., Галатин А. Ф., Жилина З. И., Клыгуль Т. А.— Журн. общ. химии, 1971, 41, с. 1358.
105. Богатский А. В., Андронати С. А., Руденко О. П., Жилина З. И., Галатин А. Ф., Ясиненко Н. Е.— В кн.: Новые исследования в полярграфии. Кишинев: Штиинца, 1972, с. 222.
106. Якубовская Л. Н. Синтез, строение и свойства 7-галоидо-5-(замещенный фенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензидиазепин-2-онов и родственных гетеросистем: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Одесса, 1977.— 16 с.
107. Безуглый В. В., Дмитриева В. Н., Левченко Н. Ф., Кононенко Л. В., Смелякова В. Б., Мальцева Н. И. Азометины.— Ростов н/Д, 1967.— 138 с.
108. Fryer R., Brust B., Sternbach L.— J. Chem. Soc., 1963, p. 4977.
109. Fryer R., Earley J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 521.
110. Ziggiotti A., Riva G., Mauri F. Пат. 1333502 (Великобритания).— РЖ Химия, 1974, 12Н337П.
111. Ziggiotti A., Riva G., Mauri F. Пат. 3635948 (США).— РЖ Химия, 1973, 2Н318П.
112. Clin-Byla. Пат., 1455048 (Фр.).— Chem. Abstrs, 1967, 66, 95096.
113. Clin-Byla. Заявка 6600095 (Нидерланды).— Chem. Abstrs, 1966, 65, 15404.
114. Schmitt J. Пат. 441082 (Австрал.).— РЖ Химия, 1973, 11Н352П.
115. Hoffmann-La Roche. Пат. 66/7088 (Юж.-Афр.).— Chem. Rev., 1968, 68, p. 747.
116. Bell S., Mc. Cully R., Childress S.— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 172.
117. Mc. Cully R. Пат. 3446800 (США).— РЖ Химия, 1970, 12Н717П.

118. *Kajfez F., Kovac T., Sunjic V.* Пат. 559189 (Швейц.). РЖ Химия, 1975, 200130П.
119. *Sellstedt J.*— J. Org. Chem., 1975, 40, p. 1508.
120. *Röhricht J., Kisfaludy L., Löw M., Szakolozay I., Daucsi L.* Пат. 160768 (ВНР). — РЖ Химия, 1974, 19Н416П.
121. *Hogerthy J., Griot R., Habeck D., Iorio L., Houlihan W.*— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 952.
122. *Poetsch E., Uhn T., Marx D., Strehlow W., Miller Calgan H., Dolee G.* Заявка 2460360 (ФРГ).— РЖ Химия, 1977, 80123П.
123. *Ning R., Sternbach L.* Пат. 3801569 (США).— РЖ Химия, 1975, 30129П.
124. *Field G., Sternbach L.* Пат. 3651047 (США).— РЖ Химия, 1973, 1Н266П.
125. *Sternbach L., Fryer R., Keller R., Metlesics W., Sach G., Steiger N.*— J. Med. Chem., 1963, 6, p. 261.
126. *Hoffmann-La Roche.* Пат. 309452 (Австрия).— РЖ Химия, 1974, 13Н367П.
127. *Нацукари Х., Мэгуро Х., Цудзигава Т., Кувада Х.* Пат. 48—12757 (Яп.).— РЖ Химия, 1974, 9Н282П.
128. *Metlesics W., Tavares R., Sternbach L.*— J. Org. Chem., 1965, 30, p. 1311.
129. *Bell S.* Пат. 3198789 (США).— РЖ Химия, 1967, 10Н303П.
130. *Bell S.* Пат. 3401159 (США).— РЖ Химия, 1970, 4Н463П.
131. *Bell S.* Пат. 3418315 (США).— РЖ Химия, 1970, 11Н619П.
132. *Ning R., Chen W., Sternbach L.*— J. Org. Chem., 1971, 36, p. 1064.
133. *Ning R., Sternbach L., Pool W., Randall L.*— J. Med. Chem., 1973, 16, p. 879.
134. *Ning R., Sternbach L.* Пат. 3644334 (США).— РЖ Химия, 1973, 22Н311П.
135. *Ямамото Х., Накамура Я., Инаба С., Маруяма И.* Пат. 20911 (Яп.).— РЖ Химия, 1971, 16Н460П.
136. *Archer G., Sternbach L.*— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 231.
137. *Жилина З. И., Богатский А. В., Андронати С. А., Данилина Н. И.*— Химия гетероцикл. соединений, 1974, № 4, с. 545.
138. *Hester J.* Пат. 3674777 (США).— РЖ Химия, 1973, 6Н444П.
139. *Hester J.* Пат. 3649617 (США).— РЖ Химия, 1973, 3Н430П.
140. *Мэгуро К., Кувада Х.* Пат. 31875 (Яп.).— РЖ Химия, 1972, 10Н320П.
141. *Ager I., Dauswan G., Harrison D., Kay D., Ketiwell P., Taylor J.*— J. Med. Chem., 1977, 20, p. 1035.
142. *Corral C., Madronero R., Vega S.*— J. Heterocycl. Chem., 1977, 14, p. 985.
143. *Жилина З. И., Богатский А. В., Сыч Е. Д., Чумаченко Т. К., Андронати С. А.*— Химия гетероцикл. соединений, 1971, № 7, с. 992.
144. *Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И., Кобзарева О. В., Шарбатян П. А., Иванова Р. Ю., Чумаченко Т. К.*— Журн. общ. химии, 1975, 45, с. 396.
145. *Pieper H., Krüger G., Keck J., Noll K., Kähling J.* Заявка 2234150 (ФРГ).— РЖ Химия, 1974, 22Н441П.
146. *Pieper H., Krüger G., Keck J., Noll K.* Заявка 2304095 (ФРГ).— РЖ Химия, 1975, 120152П.
147. *Pieper H., Krüger G., Keck J., Noll K.* Заявка 2311714 (ФРГ).— РЖ Химия, 1975, 110276П.
148. *Pieper H., Krüger G., Keck J., Noll K.* Заявка 2326657 (ФРГ).— РЖ Химия, 1975, 200129П.
149. *Shiotani S., Mitsuhashi K.*— J. Pharm. Soc. Jap., 1964, 84, p. 656.
150. *Богатский А. В., Андронати С. А., Комогорцева Л. В., Жилина З. И.*— Журн. общ. химии, 1976, 46, с. 1890.
151. *Grecu I., Marcu P.*— Farmacia, 1973, 21, p. 339.
152. *Dobresky J., Gonzabz B., Molinari A.*— Rev. Acad. bioquim. Argent, 1971, 35, p. 214.
153. *Podesva C., Yagi K.* Пат. 3682288 (США).— РЖ Химия, 1973, 10Н363П.
154. *Shenoy U.* Пат. 1448894 (Великобритания).— РЖ Химия, 1977, 70159П.
155. *Schlager L.*— Tetrahedron Lett., 1970, N 51, p. 4519.
156. *Schlager L.* Пат. 309436 (Австрия).— РЖ Химия, 1975, 50155П.
157. *Fryer R.*— J. Heterocycl. Chem., 1972, 9, p. 747.
158. *Bell S., Childress S.*— J. Org. Chem., 1964, 29, p. 506.

159. Chidester C., Duchamp D., Szmuskowicz J.— In: Amer. chrystallogr. Assoc., Winter Meet., New Mexico. Alburquerque; New Mexico, 1972, Abstr. E9.—Цит. по [157].
160. Sternbach L., Koechlin B., Reeder E.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 4671.
161. Field G., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1968, 33, p. 4438.
162. Ning R., Douvan I., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1970, 35, p. 2243.
163. Bell S., Mc Caully R., Gochman C., Childress S., Guckman M.— J. Med. Chem., 1968, 11, p. 457.
164. Walser A., Silverman G., Blount J., Fryer R.— J. Org. Chem., 1971, 36, p. 1465.
165. Garsia E., Riley J., Fryer R.— J. Org. Chem., 1968, 33, p. 2868.
166. Gilman N., Blount J., Sternbach L.— J. Org. Chem., 1972, 37, p. 3201.
167. Terada A., Yabe Y., Migadera T., Tachikawa R.— In: 3-rd Int. Congr. Heterocycl. Chem. Sendai, Jap. : Tohoku Univ., 1971, p. 542.— Цит. по [157].
168. Steinman M., Alekel R., Yee-Shing W., York E., Topliss J.— In: 162-nd Amer chem. soc. meeting. Washington; D. C., 1971, Fluo 021.— Цит по [157].
169. Earley J., Fryer R., Ning R., Sternbach L. Пат. 3681341 (США).— РЖ Химия, 1973, 13H356П.

БИОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Несмотря на то что целый ряд исследований посвящен взаимосвязи структуры 1,4-бенздиазепинов и их активности до настоящего времени механизм действия этих препаратов остается неизвестным. Фармакологическая активность бенздиазепинов зависит от многих факторов, таких, как метаболизм, всасывание, распределение, выделение из организма и связывание с белками плазмы крови. Все это является главным звеном проблемы молекулярно-биологического поиска, направленного синтеза и изучения механизма действия данной группы лекарственных средств. Полученные результаты и обобщения служат основой, на которой строится и развивается научная и рациональная фармакотерапия заболеваний и фармакопрофилактика.

ХЛОРДИАЗЕПОКСИД

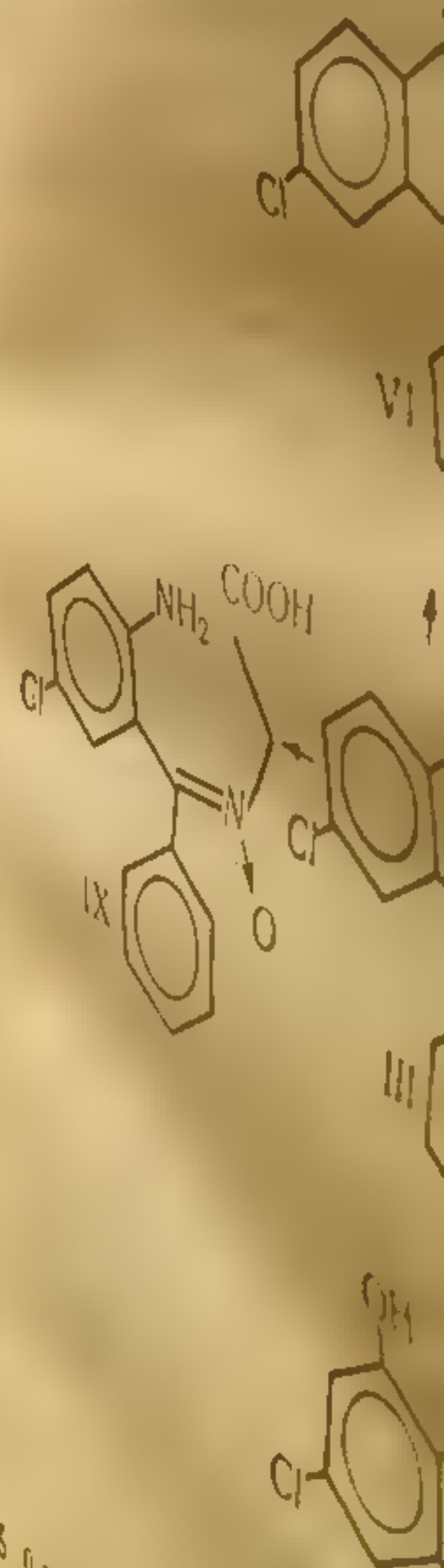
Хлордиазепоксид гидрохлорид (либриум) — первый препарат 1,4-бенздиазепинового ряда, широко используемый в медицинской практике. Соединение синтезировано Штернбахом и сотрудниками [1,2]. Оно оказывает противосудорожное, миорелаксантное и снотворное действие на животных [3—5] и психотропное — на человека [6—8].

Метаболизм хлордиазепоксида (I) изучен на различных видах экспериментальных животных и на людях. В организме человека, собак и крыс основным продуктом его распада является «лактам» (III), получивший название демоксепам и используемый в клинике как самостоятельный препарат [9]. В организме людей и собак [10] в больших количествах образуется и дезметилхлордиазепоксид (II).

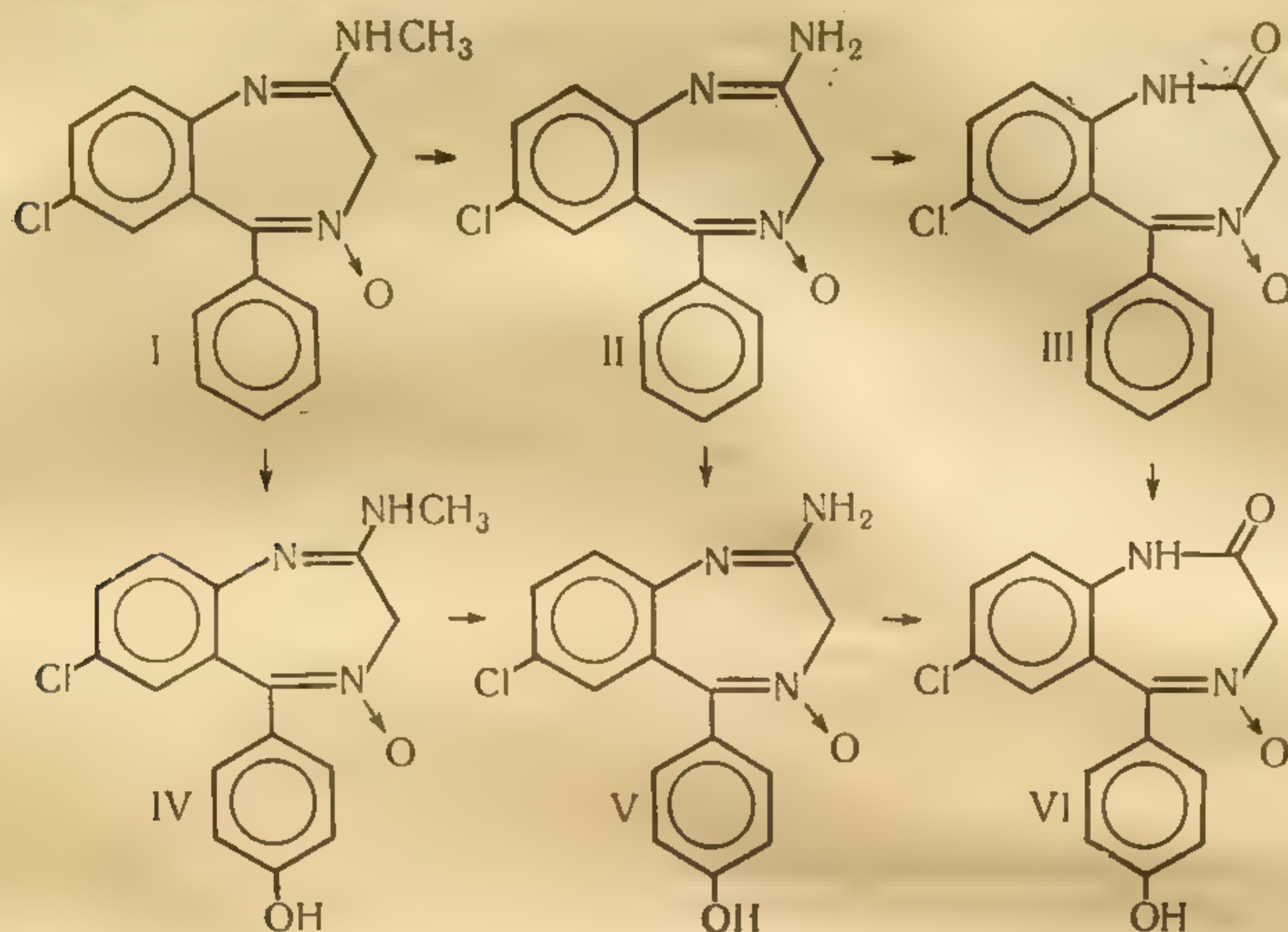
Методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и масс-спектрометрии изучено ароматическое гидроксирование хлордиазепоксида и его некоторых метаболитов в организме белых крыс [11]. Показана возможность существования метаболитов IV—VI, содер-

Демоксепам из органи-
или в виде метаболита I
цесс, расположены в микро-
нейшем было установлено

Схема II

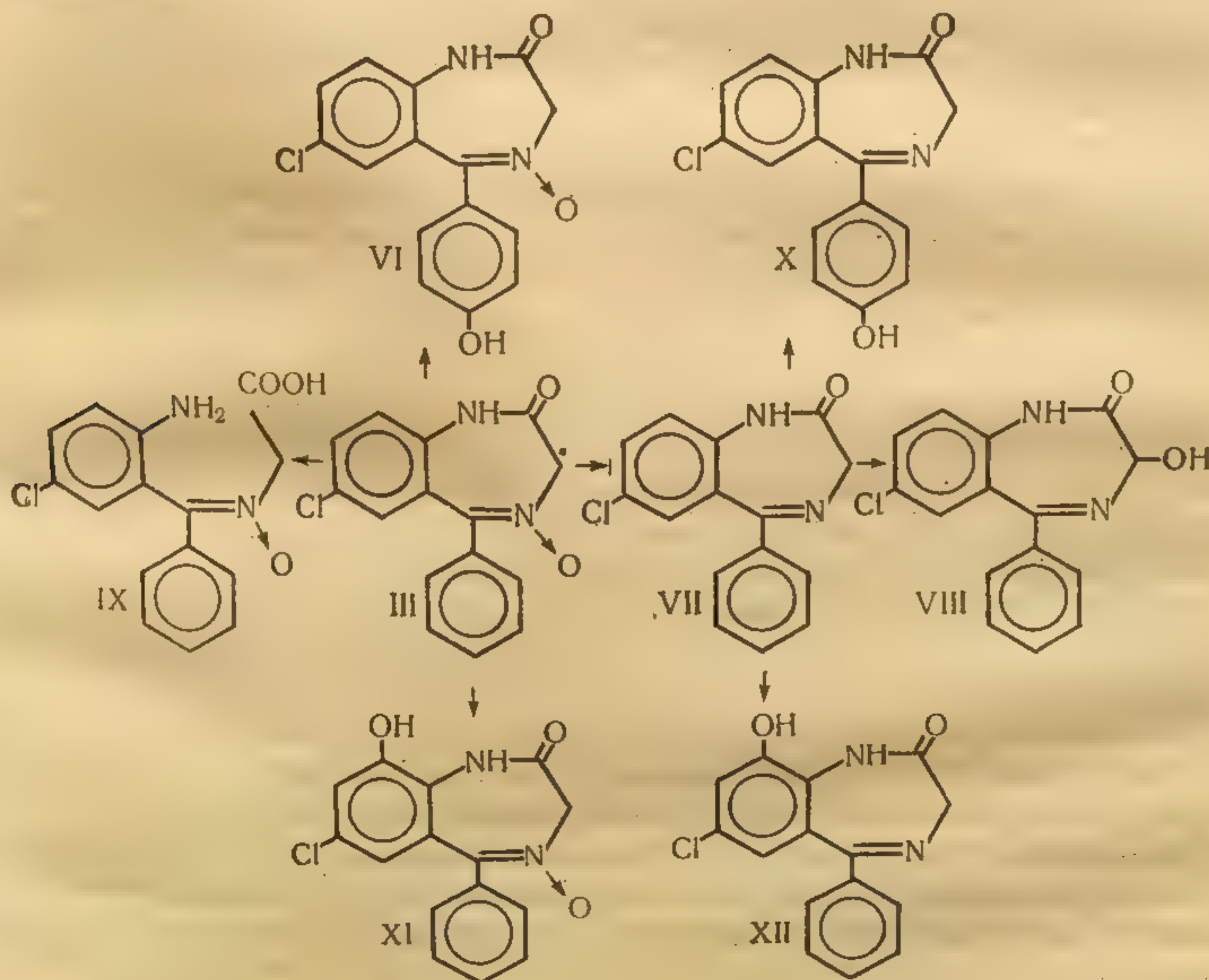


жащих гидроксильную группу в фенильном кольце:



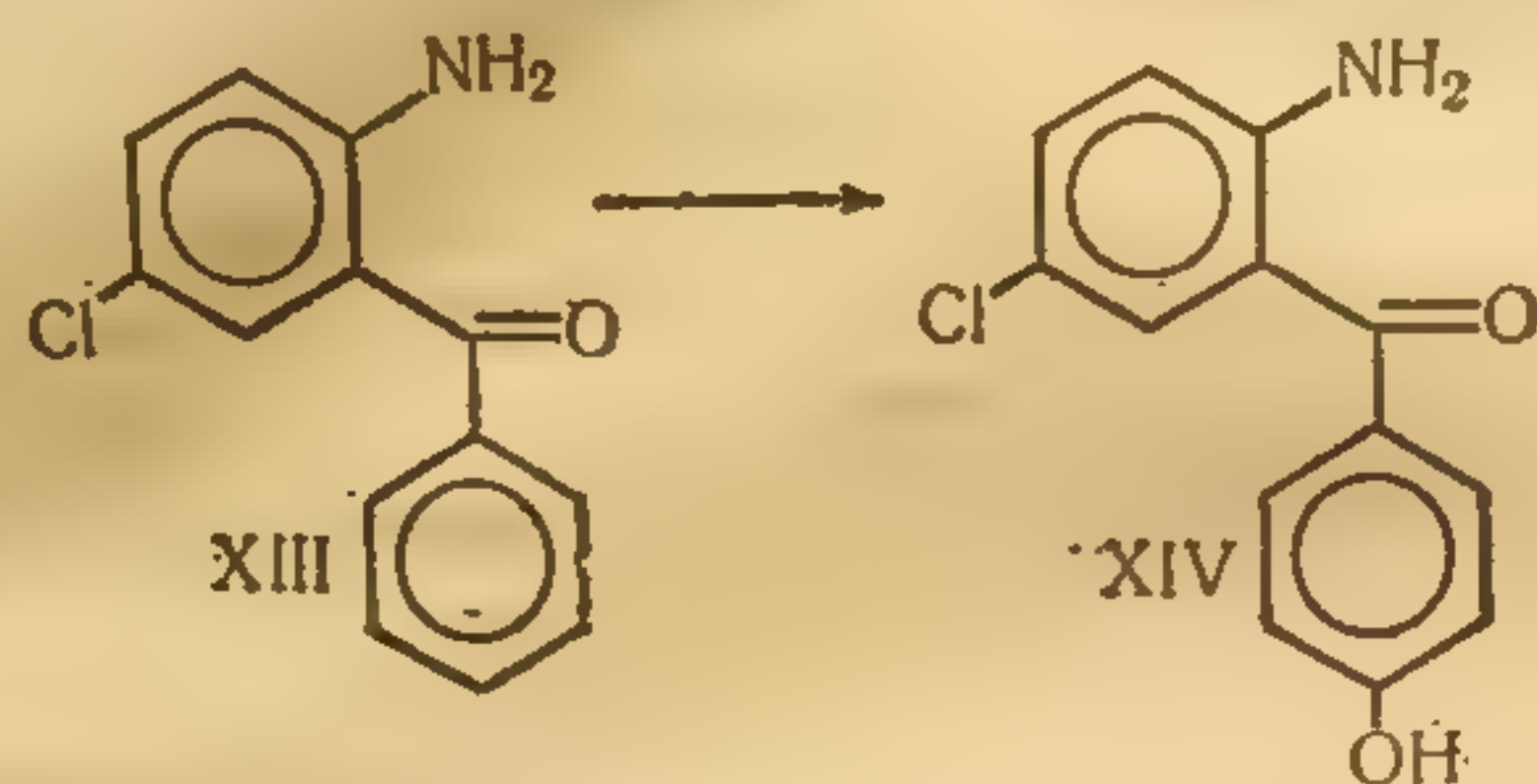
Демоксепам из организма собак выделяется в неизменном виде или в виде метаболита IX. Ферменты, катализирующие этот процесс, расположены в микросомальной фракции печени [9]. В дальнейшем было установлено [12], что трансформация демоксепам в

Схема II



организме собак не ограничивается открытым лактамом, а включает и другие производные. Одни из них (VII и VIII) обнаружены в больших количествах, другие (VI, X—XII) — в очень малых (схема 11) [13].

Методом ТСХ в моче людей и кроликов обнаружены еще два метаболита [14]. Структура их соответствовала 2-амино-5-хлорбензофенону XIII и его гидроксильному производному XIV:



В опытах *in vitro* с использованием гомогенатов печени собак или ее постмитохондриальной фракции происходит только деметилирование хлордiazепоксида. Предварительное введение животным фенобарбитала или ДДТ стимулирует этот процесс [11].

Изучено распределение хлордiazепоксида, деметилхлордiazепоксида и демоксепам по органам и тканям экспериментальных животных. Другие метаболиты в этом плане практически не исследованы ввиду их низкой фармакологической активности. Деметилдiazепам VII и оксазепам VIII обладают высокой фармакологической активностью. Они являются основными метаболитами diaзепам, а также используются как самостоятельные препараты в клинической практике.

Изучение обмена и распределения ^{14}C -хлордiazепоксида методом радиографии показало, что через 1—5 мин после его введения в организм мышей содержание радиоактивного материала характеризуется низким уровнем в крови и высоким — в почках, печени, сердечной мышце, головном мозге и скелетных мышцах [15]. Такое быстрое исчезновение препарата из крови объясняется тем, что соединение хорошо проникает через клеточные мембраны органов и тканей, особенно паренхиматозных. Наиболее высокая радиоактивность зарегистрирована в сером веществе, ядрах, таламусе и сосудистых сплетениях головного мозга [15, 16]. Наличие значительных количеств хлордiazепоксида и его метаболитов в печени объясняется ее прижизненной функцией дезинтоксикации чужеродных веществ.

Обращает на себя внимание и то, что хлордiazепоксид интенсивно аккумулируется и длительное время удерживается в сердечной мышце. Это указывает на сродство препарата к данной ткани. Отсюда и его регулирующее действие на сердечную деятельность [17].

В последующем была сделана попытка определить вклад метаболитов в формирование фармакологического эффекта хлордiazепоксид на основании количественной оценки продуктов метабо-

Таблица 14
его 4-окси (XV) и
введение вещества

Номер соединения	
I	
II	
III	
VII	

золотову и эле
восходит хлорд
торов [21], он
всему спектру
шам ингибитор
хлордiazепокс
тиагрессивную
ствие при кор
Авторы [21]
фармакологичес
щиеся обеспечи
болитами. В эт
и демоксепаму,
шинству тестов
аналога. Сказа
в которых про
дiazепоксид и
дiazепоксид об
(табл. 14).
Интересно о
блюдается обра
личной акти
метаболизм

лизма хлордиазепоксида в крови и головном мозге мышей. Получен вывод [18] о преобладании дезметилхлордиазепоксида, концентрация которого превышала содержание исходного вещества и некоторых других его метаболитов. Максимальное накопление дезметилхлордиазепоксида в головном мозге мышей отмечено в течение 30 мин — 4 ч, а в мышцах — до 6 ч. Изменение концентрации этого метаболита коррелирует с динамикой противосудорожной активности хлордиазепоксида.

Приведенные данные свидетельствуют о значительной роли дезметилхлордиазепоксида в предотвращении хлордиазепоксидом судорог, вызванных введением животным коразола. По антикора-

Таблица 14. Противосудорожная активность хлордиазепоксида (I), его 4-окси (XV) и их метаболитов (опыты на мышах, внутрибрюшинное введение вещества)

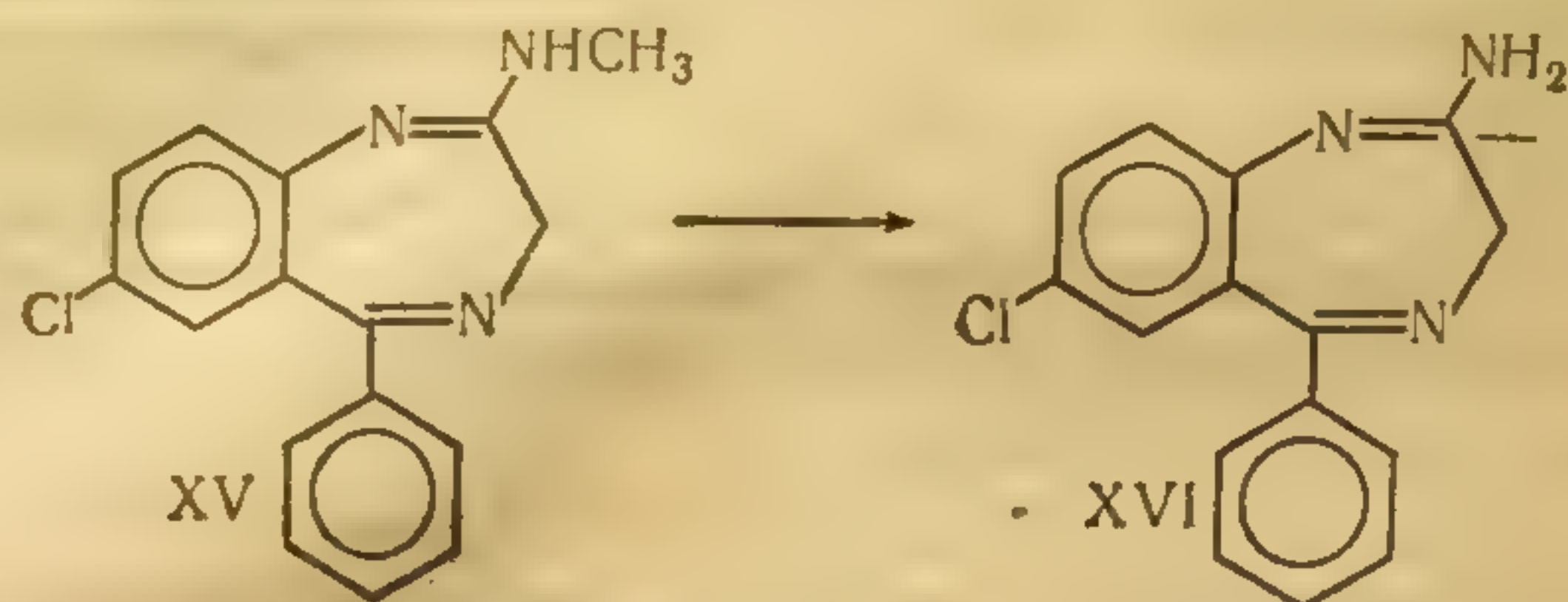
Номер соединения	Противосудорожная активность по тесту антагонизма с коразолом (ЭД ₅₀ , мг/кг)	Номер соединения	Противосудорожная активность по тесту антагонизма с коразолом (ЭД ₅₀ , мг/кг)
I	4,6 (3,3 ÷ 6,4)	VIII	0,55 (0,4 ÷ 0,8)
II	8,0 (6,8 ÷ 9,4)	XV	13,5 (11,3 ÷ 16,1)
III	2,7 (2,2 ÷ 3,0)	XVI	15,1 (12,7 ÷ 18,3)
VII	0,35 (0,2 ÷ 0,5)		

золловому и электрошоковому тестам дезметилхлордиазепоксид превосходит хлордиазепоксид [19, 20]. Однако, по мнению других авторов [21], он предопределяет активность хлордиазепоксида не по всему спектру его действия. При внутрибрюшинном введении мышам ингибитора монооксигеназ SKF-525A за 30 мин до инъекции хлордиазепоксида повышало его противоэлектрошоковую и антиагрессивную активность, но не изменяло противосудорожное действие при коразоловых судорогах.

Авторы [21] считают, что изменяющиеся эффекты обусловлены фармакологической активностью хлордиазепоксида, а неизменяющиеся обеспечиваются как исходным препаратом, так и его метаболитами. В этом отношении решающая роль может принадлежать и демоксепаму, у которого фармакологическая активность по большинству тестов выше, чем у хлордиазепоксида и его дезметильного аналога. Сказанное подтверждается нашими исследованиями [22], в которых проведен анализ противосудорожной активности хлордиазепоксида и его дезоксидной формы (XV). Оказалось, что хлордиазепоксид обладает более высокой активностью, чем его 4-окись (табл. 14).

Интересно отметить, что в ряду дигидро-1,4-бенздиазепинов наблюдается обратная зависимость. Пытаясь найти объяснение различной активности веществ I и XV, мы сопоставили характер их метаболизма. При внутрибрюшинном введении мышам вещества XV

■ моче и печени идентифицирован один метаболит (XVI) — продукт дезметилирования:



Значительно больше метаболитов обнаружено в организме мышей при введении им хлордиазепоксида. Среди метаболитов доминирующее положение занимали дезметилхлордиазепоксид, демоксепам, дезметилдиазепам и оксазепам, противосудорожная активность которых высокая (см. табл. 14). Следовательно, низкая противосудорожная активность может быть объяснена отсутствием демоксепам при метаболизме дезоксихлордиазепоксида в организме мышей.

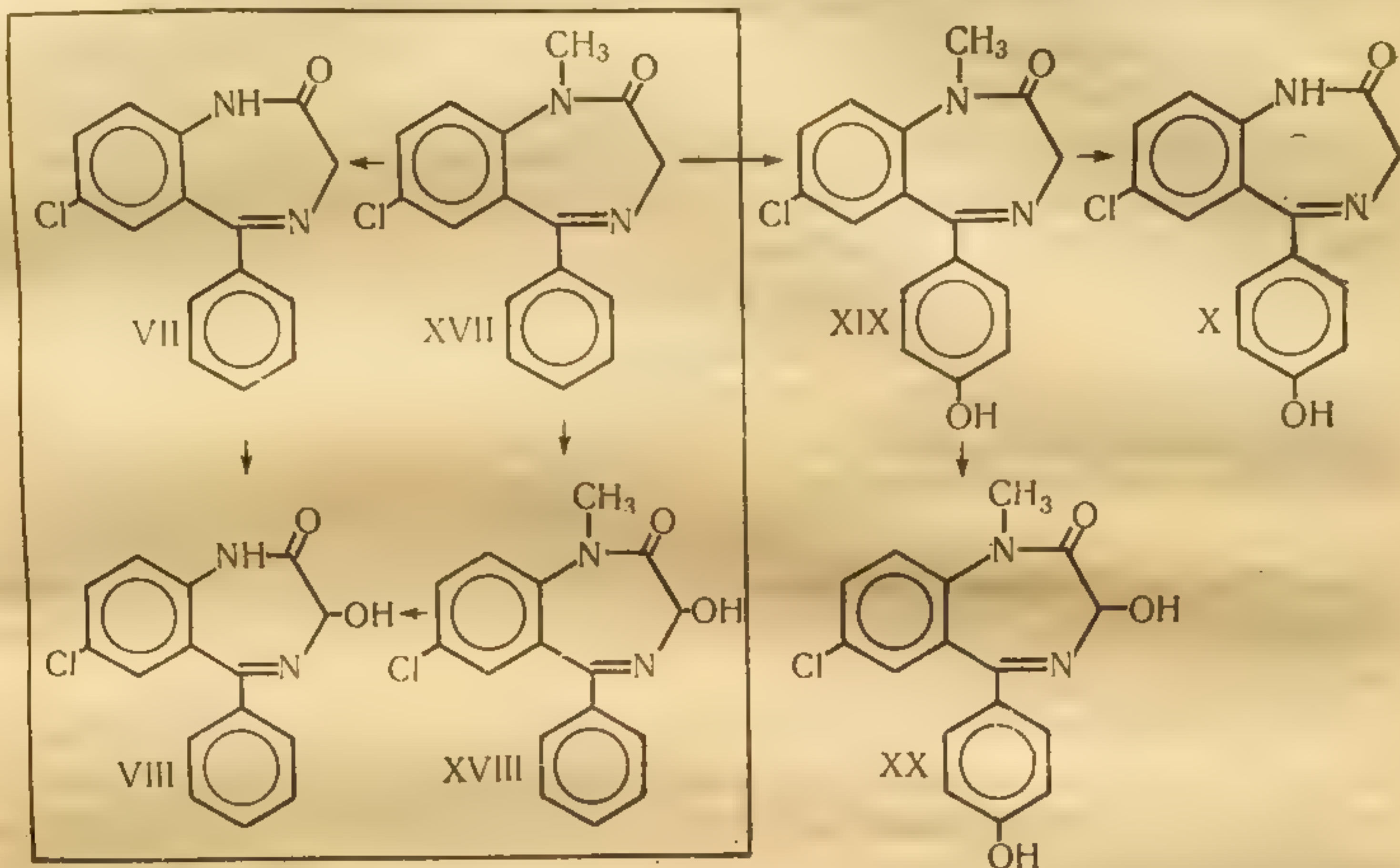
Скорость образования и элиминации демоксепам, также как и его метаболизм, зависит от различных факторов и в первую очередь от вида животных и пути введения препарата [13, 23]. Так, при пероральном введении собакам демоксепам в дозе 5—10 мг/кг всего 10% неизменного вещества выводится с мочой и 2% — с калом. На долю образовавшихся свободных и конъюгированных парегидроксильных производных VI и X приходится 10%. Метаболиты XI и XII представлены в моче собак лишь глюкуронконъюгатами, их содержание превышает 24%. Наряду с отмеченными метаболитами в кале находятся дезметилдиазепам (2%) и «открытый лактам» (1%).

Обмен демоксепам у людей и у животных неодинаков. В моче людей после приема демоксепам имеются метаболиты VI, VII и XI, а в кале — только оксазепам. Изучение количества образовавшихся метаболитов демоксепам дало следующие результаты: 24—29% выделяется в мочу в виде неизменного препарата, 2,4—7,6% — в виде глюкуронконъюгата оксазепам и от 1 до 5% — в виде остальных метаболитов [23]. Таким образом, для демоксепам у собак более предпочтительно гидроксилирование фенильного кольца 1,4-бенздиазепина, в то время как у людей преобладает образование дезметилдиазепам, оксазепам, соединения XI и гидролиз до «открытого лектама».

ДИАЗЕПАМ

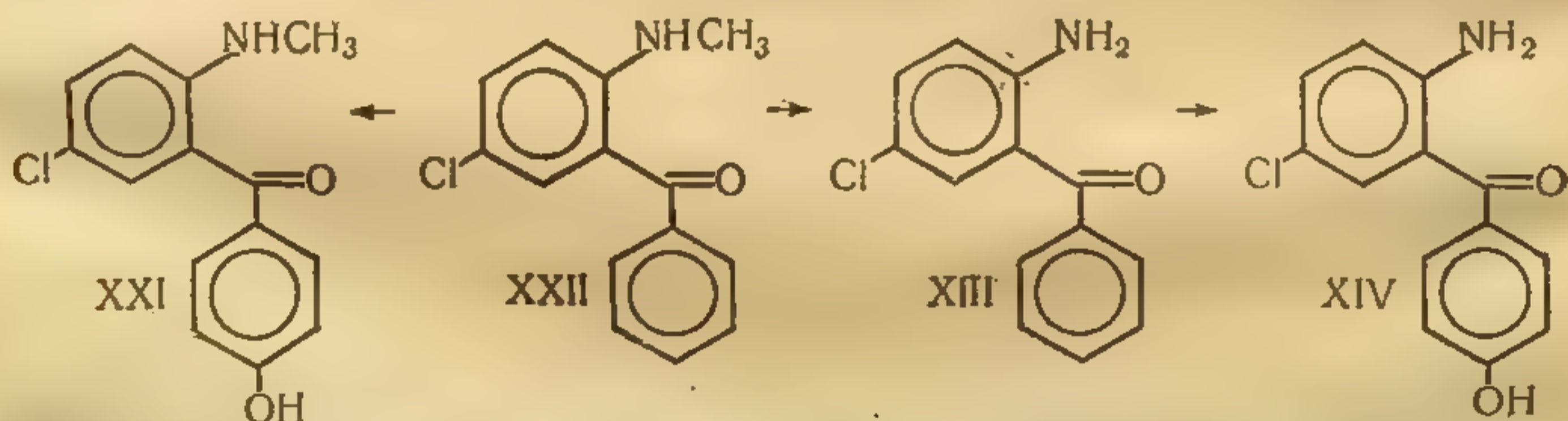
Диазепам (валиум) — аналог хлордиазепоксида — синтезирован в 1961 г. Штернбахом и Ридером [24]. Фармакологическая активность его значительно выше, чем у хлордиазепоксида [25]. В связи с широким применением диазепам в медицинской практике на долю его приходится основное количество исследований по метаболизму и фармакокинетике 1,4-бенздиазепинов.

Видовые различия метаболизма и распределения диазепама. В организме различных видов животных наблюдается качественные и количественные различия в метаболизме диазепама [26—28]. Ниже представлена общая картина политрансформации этого препара-



та в организме людей, крыс, собак, мышей и кроликов. Соединения, заключенные в рамку (дезметилдiazепам (VII), метилоксазепам (XVIII) и оксазепам (VIII)), являются основными метаболитами диазепама, образующимися в организме человека, собак, мышей и кроликов. Несколько иная картина наблюдается в организме крыс.

Шварц и соавторы [29] показали, что в моче крыс содержится только исходный препарат. Позже методами тонкослойной хроматографии масс-спектрометрии и ЯМР удалось установить, что в желудочно-кишечном тракте крыс содержатся метаболиты XVIII—XX и X, а в моче — метаболиты XIX, XX и X [29]. В моче кроликов кроме основных продуктов метаболизма диазепама имеются бензофеноны (XXI, XXII, XIII, XIV), которые образовались в результате гидролитического расщепления бенздиазепаинового кольца [30]:



Представленные результаты свидетельствуют о том, что в организме человека, собак и мышей пути метаболизма диазепама идентичны и представлены N¹-деалкилированием и C³-гидроксилирова-

нием. Ароматическое гидроксирование метаболитов диазепама характерно для организма крыс, а гидролитическое расщепление бенздиазепаинового кольца с последующим ароматическим гидроксированием — для организма кроликов.

Все названные процессы катализируются монооксигеназами печени, которые локализованы в микросомах. Не удивительно, что часть исследований по метаболизму диазепама проведена в опытах *in vitro*. Вначале исследования проводились на изолированной печени крыс и мышей, которая перфузировалась специальными растворами, содержащими диазепам [31]. Позже [32, 33] использовались постмитохондриальная и микросомальная фракции печени экспериментальных животных. Везде было подтверждено участие фракции микросом в N¹-дезметилировании и C³-гидроксировании диазепама. При этом в инкубационной среде в больших количествах накапливались дезметилдиазепам и метилоксазепам и в значительно меньших — оксазепам.

Скорость N¹-дезметилирования и C³-гидроксирования зависит от вида животных [34, 35]. Экспериментальных животных можно расположить в следующие ряды: в первом случае — морская свинка > мышь > собака > кролик > крыса > кошка, во втором — мышь > крыса > собака > кошка > кролик > морская свинка. Рассчитаны кинетические параметры дезметилирования диазепама монооксигеназами печени крыс: $K_m = 1,21 \cdot 10^{-5}$ и $V_{\text{макс}} = 3,35$ нмоль/мг за 10 мин [33].

Ароматическое гидроксирование диазепама и его метаболитов в опытах *in vitro* не обнаружено. Многократное введение крысам фенобарбитала также не приводит к превращению диазепама в соединения XIX, XX и X в опытах *in vitro* [32].

Количественные соотношения экскреции диазепама из организма человека и различных видов экспериментальных животных представлены в работе Швартца и соавторов [29]. В течение 48 ч после внутривенного введения крысам около 22% препарата выделяется с мочой и 57% — с калом. В более короткие промежутки времени, т. е. через 2 ч, 65% диазепама экскретируется с желчью, а через 4 ч — 77%. Константа скорости выделения составляет 0,83 ч⁻¹, а период полувыведения — 0,85 ч [36]. Интересно отметить, что в желчи обнаружен только диазепам, в то время как 3-оксипроизводные в конъюгированной или свободной форме отсутствуют [37]. При аналогичном введении диазепама (1 мг/кг) собакам с мочой выделялось 56—65,7, а с калом — 31,0—36,6%. Увеличение дозы препарата до 10 мг/кг понижало его экскрецию только с мочой [29].

Анализ выделившегося диазепама и его метаболитов из организма людей в условиях приема препарата (10 мг) внутрь дал следующие результаты. С мочой и калом выделилось 65—70 и 9—10% соответственно. Причем большая часть метаболитов (49%) находилась в конъюгированной форме. К таким метаболитам относились оксазепам (16%), метилоксазепам (7%) и неидентифицированные метаболиты (20%). Свободные производные диазепама представлены

дезметилдиазепамом (6%) и неидентифицированными метаболитами (18%). Из всех представленных метаболитов только дезметилдиазепам вовлекается во внутрипеченочную циркуляцию, чем и обусловливает пролонгированное действие диазепама [38, 39]. Представленные числовые величины являются усредненными нескольких повторностей. Однако специальные исследования определили выраженные индивидуальные колебания в суточной экскреции диазепама и его метаболитов [40].

Зависимость между фармакологической активностью, метаболизмом и распределением диазепама. Спектр фармакологического действия диазепама, а также пути его метаболизма и распределения в органах и тканях экспериментальных животных довольно широки, поэтому часть исследований посвящена изучению взаимосвязи перечисленных параметров. Вначале в качестве модели фармакологической активности использовалась способность диазепама устранять судороги, вызванные введением животным коразола.

Так, внутривенное введение животным диазепама в дозе 5 мг/кг устраняло появление судорог у крыс и мышей в течение 3 и 24 ч соответственно [41]. Количество диазепама и его метаболитов в плазме крови и головном мозге животных в это время понижается. Тем не менее в данных биосубстратах отмечена значительная концентрация дезметилдиазепама и через 20 ч после введения исходного препарата мышам. На основании полученных данных сделан вывод о том, что противосудорожное действие диазепама в поздние сроки после его введения мышам обусловлено дезметилдиазепамом.

Позже было высказано предположение о том, что у мышей длительная противосудорожная активность диазепама обеспечивается не только его дезметильным аналогом, но и оксазепамом [42]. Это было доказано следующим образом. Мышам внутривенно вводился дезметилдиазепам или его дейтерированный в положении 3 аналог. Эффективная доза первого составила 198, а второго — 288 мг/кг. Оба соединения вводились в дозе 5 мг/кг за 5 мин до инъекции коразола. Снижение активности дейтерированного дезметилдиазепама авторы связывают с задержкой его C^3 -гидроксилирования, что показано в специальных опытах [43], и освобождением оксазепама в биологических жидкостях.

Представленные закономерности имеют место и в организме морских свинок [44]. Максимальная концентрация неизменного препарата в крови и мозге этих животных наблюдается через 5 мин после его введения и через 10 ч полностью исчезает. Основным метаболитом здесь является также дезметилдиазепам, содержание которого через 3—5 ч выше содержания исходного соединения. Оксазепам обнаружен в следовых количествах. Однако данный факт не означает, что в организме морских свинок не происходит C^3 -гидроксилирования. В действительности быстрая конъюгация оксазепама с глюкуроновой кислотой и сульфатом способствует быстрому его выведению. Внутривенное введение морским свинкам оксазепама в дозе 5 мг/кг препятствует возникновению коразоловых

судорог у животных в течение 10 ч. Следовательно, противосудорожная активность диазепама в опытах на морских свинках лучше всего коррелирует с общей концентрацией исходного препарата и дезметилдиазепама в биологических субстратах. В этом отношении морские свинки близки к мышам и крысам, которые также плохо аккумулируют оксазепам.

Для подтверждения роли метаболитов в проявлении противосудорожного действия диазепама проведены сравнительные исследования на новорожденных и половозрелых животных [45]. Известно, что активность ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных значительно ниже, нежели у половозрелых [46, 47]. Поэтому можно предположить, что и фармакологическая активность препаратов-предшественников в организме новорожденных будет отличаться.

Новорожденным и половозрелым крысам и морским свинкам вводили диазепам в дозе 5 мг/кг и изучали его метаболизм и распределение [45]. Оказалось, что через 30 мин после введения препарата его концентрация в головном мозге крысят превышала в два, а через 60—180 мин — в 5 раз таковую у взрослых особей. В эти же сроки количество дезметилдиазепама у крысят было в 40,5 и 115 раз больше, чем в мозге взрослых животных. Достоверными были различия и в содержании метилоксазепама и оксазепама. Не столь резко отличались результаты опытов на морских свинках. Тем не менее количество дезметилдиазепама в мозге новорожденных в три-четыре раза превышало его у взрослых организмов.

Противосудорожная активность диазепама в опытах на крысятах была в 15, а на морских свинках — в два раза выше, чем на половозрелых крысах. Каковы возможные причины такой различной чувствительности к диазепаму этих двух групп животных? Можно предположить, что в головной мозг новорожденных животных коразол проникает в меньших количествах, вызывая пониженный эффект. Исследование этого вопроса [45] показало, что через 60 мин (срок максимальной активности диазепама) содержание коразола в головном мозге всех исследуемых животных было одинаковым. По-видимому, различная реакция новорожденных и взрослых животных на введенный диазепам в условиях коразоловых судорог объясняется количеством препарата и его метаболитов в головном мозге. Кроме того, степень накопления соединений нервной тканью зависит от ряда факторов и, в первую очередь, от проницаемости гематоэнцефалического барьера. Состояние и активность ферментов играют второстепенную роль.

Видовые различия, наблюдаемые при изучении противосудорожной активности диазепама на новорожденных крысятах и морских свинках, можно объяснить физиологическими и биохимическими особенностями их головного мозга. Установлено, что крысята рождаются менее развитыми, чем морские свинки, отсюда разница в составе биогенных аминов, аминокислот [48, 49], активности ферментов [50] головного мозга и его миелинизации [51].

Интересные данные, имеющие непосредственное отношение к обсуждаемой проблеме, получены Каутино с соавторами [52]. Основная задача их исследований заключалась в том, чтобы показать влияние введения коразола на распределение диазепама в организме животных. Объектом исследований служили мыши, которым внутривенно вволили ^3H -диазепам в дозе 2,5 мг/кг (контрольные животные). Второй группе мышей параллельно с диазепамом вводился коразол в дозе 125 мг/кг.

В первой группе животных максимальное содержание трития в крови наблюдалось в интервале 2—60 мин после введения и впоследствии уменьшалось. Картина распределения диазепама в организме животных второй группы была несколько иная. В течение 4—6 ч после введения препаратов содержание трития в крови, мозге, мышцах, сердце, печени и жировой ткани увеличивалось, а в легких и селезенке оставалось на прежнем уровне. Повышение количества диазепама в некоторых органах и тканях мышей, по-видимому, объясняется изменением проницаемости, вызванной введением коразола.

Аналогичные предположения высказаны и другими авторами [53], однако механизм явления остается еще не выясненным. Тем не менее не вызывает сомнения, что коразол меняет распределение диазепама, и это необходимо учитывать в такого рода исследованиях.

Интерес к противосудорожному действию диазепама вызван тем, что он в незначительных дозах устраняет все компоненты судорожного припадка: ложные клонические, клонико-тонические судороги и тоническую экстензию, вызванные введением коразола. Важной особенностью диазепама является его возможность предупреждать развитие клонико-тонических судорог, которые соответствуют эпилептическому припадку *petit mal* людей [54, 55]. Поэтому анализируемые данные могут помочь при изучении механизмов эпилепсии и ответить на вопросы, связанные с ролью метаболизма и распределением 1,4-бенздиазепинов в проявлении их специфических лечебных свойств.

Представления о роли метаболитов диазепама в предотвращении эпилептических припадков можно почерпнуть не только в опытах по антагонизму препарата с коразолом, но и при экспериментальной эпилепсии. Для этого вызывают у кошек эпилептогенные разряды внутрикортикальными микроинъекциями пеницилина G. Имеющиеся данные [56] указывают на различный характер действия диазепама в условиях такого эксперимента. На острую эпилептическую активность существенное действие оказывают метаболиты диазепама и их концентрация в головном мозге и плазме крови.

Характерной чертой 1,4-бенздиазепинов с точки зрения фармакологии является устранение чувства страха, напряженности, беспокойства и тревоги при лечении психических и нервных заболеваний. Поэтому некоторые исследователи сопоставляли уровень концентрации диазепама в крови пациентов и предсказывали его

эффективность для различного состояния больного. В одних случаях исследования проводились в течение недели, в других — от нескольких недель до 5 лет.

При лечении больных, страдающих невротическими реакциями и кризисной ситуацией, диазепамом (по 20 мг в день) в течение 5 дней средняя концентрация препарата в плазме составляла 433 (264—647) нг/мл. При сопоставлении данных концентрация диазепама в плазме — эффект устанавливается прямая корреляция между индивидуальными уровнями исходного препарата в плазме и степенью клинического улучшения [57, 58]. В то же время значение клиренса существенно не зависит от клинического действия диазепама.

Более длительное введение больным диазепама в дозе 15 мг в сутки приводит к максимальному его накоплению в плазме крови через 1—6 недель и составляет 179—642, а дезметидиазепама — 212—1313 нг/мл. К концу исследования количество их резко уменьшалось и к 24 недели соответственно равнялось 62—396 и 184—594 нг/мл плазмы крови. Психическое состояние больных улучшалось только в течение первого месяца, а в последующем практически не менялось [59].

Более высокие дозы диазепама (60 мг) и продолжительность лечения до 106 недель влияли на скорость поступления препарата и его метаболитов в кровь [60]. Уже через 11 недель лечения в плазме находится 194 мкг диазепама и 267 мкг дезметилдиазепама. Высокий уровень их в плазме наблюдался в последующие недели. Более высокий средний уровень диазепама отмечен при дробном введении диазепама.

После прекращения лечения диазепам и его метаболиты быстрее исчезали из плазмы крови, чем из эритроцитов. Связывание препарата и его метаболитов белками плазмы и эритроцитами происходит при непосредственном их поступлении в кровеносное русло [61].

Употребление больными диазепама на протяжении 2—5 лет уменьшало уровень концентрации препарата в плазме, а отсюда — и эффективность его действия [62]. На основании данных по длительному использованию диазепама большинство авторов склонны считать целесообразной прерывную терапию.

Сравнение результатов лечения больных диазепамом, хлордиазепамом и бромазепамом свидетельствует о различной эффективности препаратов. Показано [63], что диазепам более эффективен, чем хлоразепат, при лечении многих психических и нервных заболеваний, сопровождающихся беспокойством и напряженностью. Это объясняется тем, что в крови большинства пациентов количество диазепама и дезметилдиазепама выше, чем хлоразепата и его метаболитов. В то же время диазепам уступает бромазепаму при лечении тревожных неврозов [64].

Подобно нейролептикам 1,4-бенздиазепины подавляют агрессивность животных и облегчают их приручение, что также связано

с особенностями его метаболизма и фармакокинетики. Каутино и соавторы [65] изучили скорость развития антиагрессивного действия и снижение локомоторной активности при однократном внутривенном введении ^{14}C -дiazепама (2,2 мг/кг) макакам. Параллельно они исследовали распределение diaзепамa и его метаболитов в органах и тканях этих животных. Оказалось, что исходный препарат вызывает отчетливое развитие антиагрессивного действия. Максимальное действие препарата проявляется через 2—4 ч. Агрессивность животных снижалась в данном временном интервале на 71—81, а локомоторная активность — на 14%.

Как важный факт следует отметить, что максимальное количество радиоактивного материала также накапливается в этот отрезок времени. Самый высокий уровень diaзепамa в плазме крови и головном мозге животных наблюдается через 15 мин, а его метаболитов — в течение 2—6 ч.

Очевидно, восстановление поведенческих реакций макак происходит на фоне существенного снижения уровня diaзепамa и достаточного количества метаболитов, имеющих более длительный период полусуществования.

Факторы, влияющие на метаболизм diaзепамa. Как было показано, метаболизм diaзепамa протекает различными путями с образованием в организме человека и экспериментальных животных множества метаболитов. Скорость реакций и их относительная важность зависят от многих факторов, в результате чего происходят изменения картины метаболизма и фармакологической активности исходного препарата. Факторы по своему происхождению могут быть генетическими, физиологическими или связанными с изменением окружающей среды. К генетическим факторам относятся видовые различия, которые были уже рассмотрены, и внутривидовые, которые будут обсуждаться в разделе, посвященном метаболизму и фармакокинетике нитразепамa. Физиологические факторы определяются возрастом, полом, типом питания, беременностью и различными паталогическими состояниями. Среди факторов окружающей среды, имеющих непосредственное отношение к обсуждаемой проблеме, можно выделить стресс, возникающий из-за неблагоприятных условий, и воздействие на организм других чужеродных соединений.

Роль физиологических факторов в метаболизме diaзепамa выяснена недостаточно. Возрастные особенности процесса представлены в работе Маркукки и соавторов [45], которые в опытах *in vitro* показали, что микросомы печени новорожденных крысят интенсивнее гидроксилируют diaзепам, чем микросомы взрослых особей. Однако скорость дезметилирования более выражена у взрослых организмов.

Для морских свинок наблюдается обратная зависимость, что обусловлено отсутствием метилоксазепамa в процессе метаболизма diaзепамa микросомами печени половозрелых животных. Другим вероятным объяснением может быть система расчетов, проводимая

авторами [45]. Полученные результаты рассчитывались на определенное количество белка (24 мг). Однако если количество образовавшихся в опыте метаболитов пересчитать на 1 г печени, то оказывается, что взрослые морские свинки интенсивнее дезметируют диазепам.

Эти данные в полной мере отражают состояние компонентов редокс-цепи микросом, окисляющих лекарственные вещества. Так, установлено, что у новорожденных крысят и морских свинок отсутствуют ферменты гидроксилирующего комплекса [66], которые появляются в печени в течение первых дней, и их содержание постоянно увеличивается, достигая максимума примерно через 30 дней [67].

Наблюдения, проведенные на людях, также свидетельствуют о изменениях метаболизма диазепама, обусловленных возрастом пациентов. При сопоставлении скоростей превращения диазепама у людей 20- и 8-летнего возраста отмечается, что количество основного метаболита — дезметилдиазепама — у первых пациентов значительно выше, нежели у вторых [68]. Этот метаболит у 8-летних образуется в более поздние сроки. Отсюда и увеличение периода полувыведения у них, которое составляет 90 ч, в отличие от 20 ч у 20-летних. Тем не менее элиминация диазепама и его метаболитов из крови, их взаимодействие с белками плазмы и коэффициент концентраций кровь/моча не зависят от возраста.

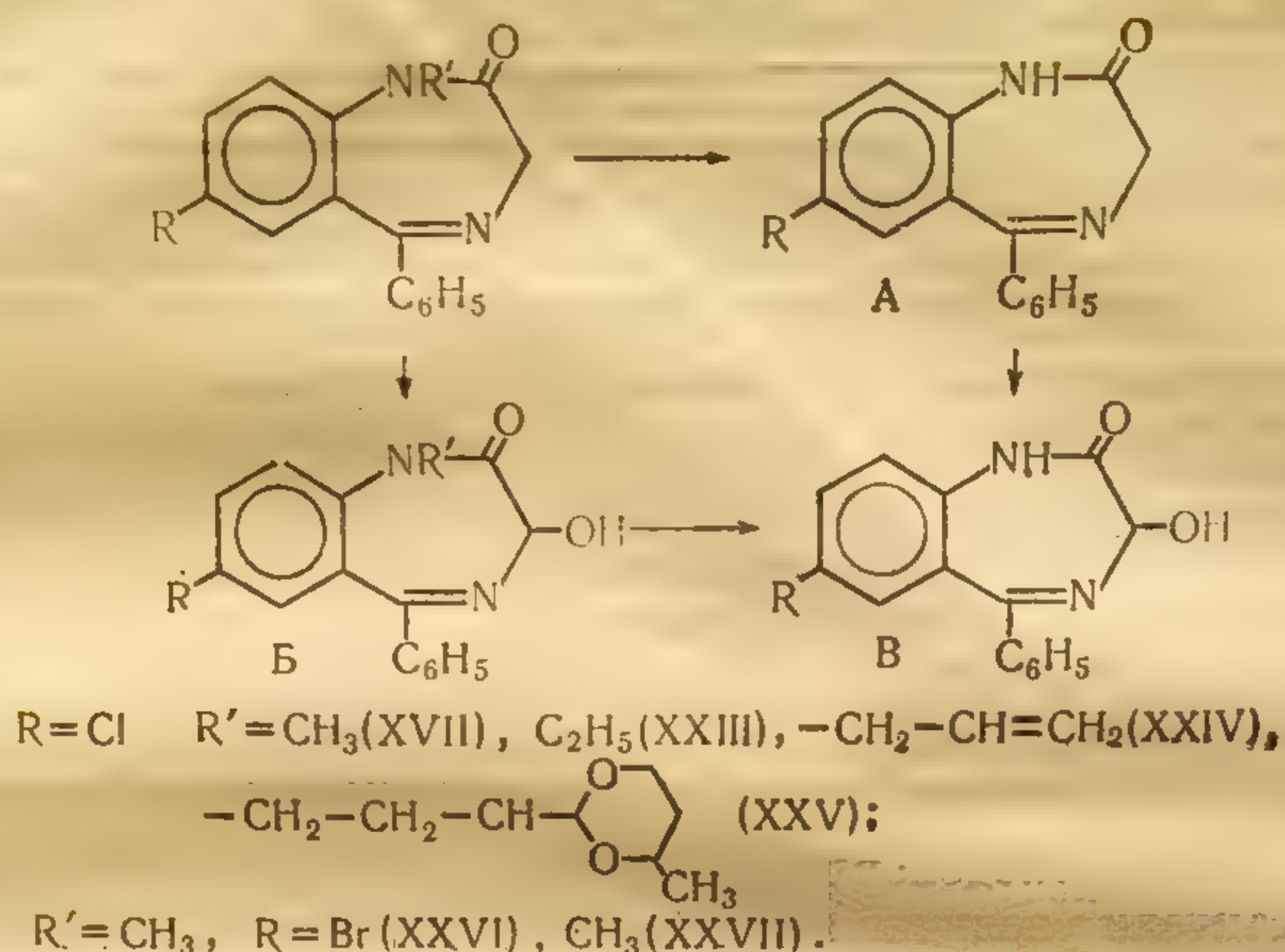
Уровень диазепама и его метаболитов в крови и моче недоношенных и родившихся в срок младенцев, получивших препарат из крови матери, также различен [69]. В то же время у обеих групп скорость дезметилирования и S^3 -гидроксилирования была значительно ниже, чем у детей 4—8 лет.

Отсюда и наблюдаемые различия объема распределения препарата у детей различного возраста. Фенобарбитал, непосредственно вводимый младенцам или попавший через материнскую кровь, ускоряет гидроксилирование диазепама.

Работы по изучению половых различий метаболизма лекарственных средств начались после того, как было показано, что фармакологическая активность некоторых химиотерапевтических веществ и продолжительность их действия более выражена у самок, чем у самцов. В частности, для анестезии самок крыс достаточно половины дозы амобарбитала, необходимой для самцов [70]. Величина половых различий метаболизма лекарств в значительной степени зависит от субстрата [71].

Влияние пола животных на метаболизм диазепама нами не обнаружено. Мы восполнили этот пробел и в опытах *in vitro* изучили превращение диазепама в инкубационной среде, содержащей НАДФН-генерирующую систему и микросомы печени самок и самцов белых крыс [72]. Варьируя заместители в молекуле 1,4-бенздиазепина, мы попытались определить влияние незначительных изменений в родственных структурах на процессы их метаболизма в организме крыс разного пола, для чего были синтезированы диазе-

пам (XVII) и его аналоги (XXIII—XXVII):



Как и следовало ожидать, в инкубационной среде эти соединения претерпевают C^3 -гидроксилирование (Б, В) и N^1 -деалкилирование (А, В). Степень превращения исходных соединений и накопление метаболитов в среде зависят от типа заместителей и пола животных, поэтому имеют различные закономерности. Диазепам (XVII) и соединение XXIII практически не отличаются друг от друга по способности превращаться. Возрастание объема заместителя в положении 1 бензодиазепина (соединения XXIV и XXV) увеличивает степень их метаболизма. Причем у соединения XXIV такое увеличение происходит за счет накопления в среде дезалкилпроизводного типа (А), в то время как у вещества XXV — и за счет 3-оксипроизводного (В). Соединение XXVI, являясь близким по физико-химическим свойствам к диазепаму, подвергается аналогичному воздействию микросом печени. Соединение XXVII, наоборот, метаболизируется с большим выходом 3-оксиметаболита. Это объясняется, по-видимому, электронодонорными свойствами метильной группы в положении 7 молекулы, увеличивающей

электронную плотность связи $-\text{C}=\text{N}-$ по цепи сопряжения, что способствует стабилизации свободного радикала, который образуется в процессе биохимического окисления субстрата [73].

Во всех случаях фракция микросом печени самцов по сравнению с самками крыс в большей степени трансформирует исследуемые соединения. Это объясняется тем, что активность гидроксилирующего комплекса в мембранах эндоплазматического ретикулума самцов выше, чем самок (табл. 15). Такая разница отмечена как для начального участка цепи НАДФН-цитохром с редуктазы, так и для терминального цитохрома Р-450, переносящего электроны на кислород и непосредственно участвующего в гидроксилировании.

Особенно значительны половые различия, наблюдаемые в метаболизме 1,4-бензодиазепинов с объемными заместителями (XXIV,

Таблица 15. Содержание ферментов гидроксилирующего комплекса микросом печени самок и самцов крыс [74, 75]

Фермент	Активность $\times 10^{-10}$, моль/мг · мин		Соотношение активности самцы/самки
	Самки	Самцы	
Гексобарбиталгидроксилаза	$11,8 \pm 0,7$	$46,9 \pm 3,5$	3,98
Анилингидроксилаза	$5,86 \pm 0,35$	$7,76 \pm 0,5$	1,33
НАДФН-оксидаза	$102 \pm 5,0$	$140 \pm 8,0$	1,38
НАДФН-цитохром с редуктаза	$1459 \pm 54,0$	$1995 \pm 85,0$	1,37
НАДН-оксидаза	$57,1 \pm 2,5$	$54,3 \pm 3,6$	0,95
НАДН-цитохром с редуктаза	$21,3 \pm 1,2$	$19,2 \pm 1,4$	0,90
Цитохром Р-450	$72,8 \pm 4,1$	$96,6 \pm 3,9$	1,33

XXV) и с электронодонорными в соединении XXVI. Очевидно, такие заместители увеличивают сродство названных соединений к цитохрому Р-450, которое лучше выражено у самцов.

Некоторые реакции метаболического превращения лекарств изменяются и при беременности. Наличие в тканях прогестерона и прегнаниола, являющимися ингибиторами УДФ-глюкуронилтрансферазы, способствует уменьшению глюкуронконъюгации в конце беременности [76]. В этот период изменяется скорость деметилирования и гидроксилирования субстратов в организме людей, кроликов и крыс [76, 77]. Изменение структуры лекарств в результате их метаболизма определяет и скорость их проникновения через плацентарный барьер. Обычно физиологически активные вещества диффундируют в плаценту, и интенсивность процесса зависит от размера молекулы. Так как 1,4-бенздиазепины применяются в акушерстве и гинекологии, изучение транспорта их через плацентарный барьер необходимо. Важность такого рода исследований иллюстрируется трагическим примером рождения 10 000 младенцев с деформацией конечностей и другими патологическим признаками у женщин, которые применяли во время беременности талидомид.

При внутримышечном введении диазепама в дозе 10 мг женщинам в ранние сроки беременности коэффициент распределения препарата и его метаболитов в плазме плода и матери через 40—120 мин составлял 1 : 2. В печени и мозге плода содержание веществ ниже, чем в плазме. В амниотической жидкости диазепам не обнаружен [78].

Прием пациентами диазепама (5 мг) на стадии 12—16-недельной беременности с последующим оперативным удалением плодового яйца через 1, 2 и 6 ч приводит также к его проникновению через плацентарный барьер [79]. В тканях эмбриона и плазме крови через 1 ч максимальная концентрация диазепама составляла соответственно 16,5 и 39 нг/г (или нг/мл), а в крови матери — $38 \pm 3,3$ нг/мл. Содержание препарата в печени и головном мозге эмбриона не изменялось в течение 2—6 ч исследования. В амниотической жидкости диазепам обнаружен в следовых количествах. Через 48 ч около 86 %

введенной дозы препарата выделялось с мочой матери. При внесении диазепама в инкубационную среду постмитохондриальной фракции печени эмбриона наблюдается его гидроксилирование (около 3% от введенной дозы). В то же время гомогенаты мозга, кишечник эмбриона и плацентарная ткань не осуществляют этот процесс [79]. Представленные данные свидетельствуют о том, что наличие метаболитов в плоде обеспечивается метаболизмом в организме не только матери, но и плода.

Другими авторами [80—82] отмечено самое высокое содержание диазепама и дезметильного метаболита в пупочных сосудах плода, что характерно при внутримышечном введении диазепама (10 мг) за 5—400 мин до родов.

Большие дозы диазепама (188 мг) способствуют значительному накоплению его метаболитов в органах и тканях плода [83]. Рожденные в таких случаях младенцы находятся в тяжелой асфиксии с угнетенным дыханием. Уровень диазепама в крови младенцев повышается еще в течение 40 ч после рождения, а затем резко снижается, но остается на определенном уровне в течение семи дней жизни.

Метаболизм и фармакокинетика диазепама в условиях патологии организма рассмотрены в предыдущем разделе при сопоставлении этих параметров с противосудорожной, антиагрессивной и седативной активностью диазепама. В литературных источниках мы не обнаружили данных, указывающих, как влияет нарушение функции печени на метаболизм диазепама. Если принять во внимание, что у людей с обтурационной желтухой, гепатитом и циррозом печени нарушается глюкуронидная и сульфатная конъюгация [84], то можно предположить, что и перечисленные факторы оказывают воздействие на метаболизм диазепама. Следует отметить, что этот вопрос следует всесторонне изучить, поскольку больная печень гиперреактивна к химическим воздействиям, на чем и основано применение нагрузочных проб.

Неблагоприятные внешние условия приводят к увеличению микросомального окисления лекарств в организме человека и животных. Гидроксилирование некоторых субстратов почти удваивается при воздействии на животных холода [85] и шума [86]. Такое стимулирование метаболизма находится в тесной связи с системой гипофиз — надпочечник и отсутствует у гипофиз- и адреналэктомированных животных. Выраженные эндокринные сдвиги в организме при стрессовых ситуациях способствуют проницаемости клеточных мембран.

Механизм действия гормонов на биологические мембраны точно не установлен. Однако предполагают, что гормон образует комплекс с компонентами мембран, что изменяет их структуру, а следовательно, и проницаемость [87]. В медицине используется это явление. Так, клинический опыт показывает значительный лечебный эффект некоторых противосудорожных средств при одновременно проводимой глубокой гипотермии мозга.

Козак и соавторы [88] изучили на крысах поступление диазепама в головной мозг при его внутривенном введении в дозе 0,2 мг/кг.

Одна группа животных была подвержена гипотермии (до 21.1°C), другая служила контролем. Установлено, что у крыс, подверженных гипотермии, отношение распределения диазепама между мозгом и кровью составляла $0,79 \pm 0,28$ против $0,57 \pm 0,05$ в норме. Такой факт свидетельствует о преимущественном проникновении диазепама в головной мозг животных, находящихся в состоянии гипотермии, и дает частичное экспериментальное объяснение явлениям, наблюдаемым в клинике.

Поперечно-направленные перегрузки, предельные физические нагрузки и гипоксия служат источником мощного экстремального воздействия, вызывающего стрессовые состояния организма. Имеются сообщения [89, 90] о том, что препараты 1,4-бенздиазепаинового ряда можно использовать для повышения резистентности к этим воздействиям. Мы исследовали влияние гравитационной перегрузки на противосудорожную активность, метаболизм и распределение диазепама в организме мышей [91]. Животных подвергали действию поперечных ускорений силой $5-6\text{ g}$ в течение 10 мин на центрифуге с радиусом вращения 25 см. Направление перегрузки грудь — спина. Этой группе животных препарат вводился внутрибрюшинно в той же дозе, что и контрольным (40 мг/кг), но через 20 мин после прекращения воздействия перегрузок.

Сравнение противосудорожной активности диазепама у контрольных и опытных животных показало, что ЭД_{50} у первых составляет $0,51 (0,39 \pm 0,67)$, а у вторых — $0,25 (0,23 \pm 0,27)\text{ мг/кг}$, т. е. противосудорожная активность диазепама при перегрузке мышцей увеличивается в два раза. Для объяснения этого явления мы изучили метаболизм диазепама, его распределение в органах и тканях животных и содержание ферментов гидроксилирующего комплекса микросом печени. В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что метаболизм диазепама протекает аналогично в обеих группах животных. В результате превращений образуются дезметилдиазепам (VII), оксазепам (VIII) и метилоксазепам (XVIII). Однако количественная оценка перечисленных метаболитов в контрольной и опытной группах животных указывает на существенные различия. При перегрузке в инкубационной среде оксазепама образуется в полтора, а дезметилдиазепама и метилоксазепама — соответственно в два и два с половиной раза больше, чем в норме.

В опытах *in vivo* во все сроки исследования наблюдается увеличение содержания метаболитов в печени, крови и головном мозге мышцей, подверженных гравитационной перегрузке. Следует отметить, что такому увеличению способствует значительное поступление диазепама в печень опытных животных, которое через 30 мин увеличивается в три — шесть, а через 120 мин — в десять раз. Скорость проникновения диазепама и его дезметильной формы в кровь через 5—15 мин в обоих случаях одинакова. В более поздние сроки концентрация исходного вещества выше в опыте, чем в контроле. Аналогичная картина отмечена и для C^3 -гидроксилированных производных.

Во все сроки исследования накопление соединений в головном мозге животных при перегрузке выше, чем в контроле. Следует обратить внимание на общую концентрацию всех метаболитов в головном мозге в интервале 30—120 мин. У опытных животных содержание веществ в два раза выше, чем у контрольных. Не исключена возможность, что такая разница и определяет увеличение противосудорожной активности диазепама в два раза.

Если учесть, что гравитационная перегрузка вызывает функциональные изменения гуморальной системы организма [92, 93], а это, в свою очередь, приводит к повышению метаболизма лекарств [85, 86], то можно было предположить, что такое экспериментальное воздействие на организм способно вызвать индукцию ферментов гидроксилирующего комплекса микросом печени мышей. Сравнение активности НАДФН-цитохром *о* редуктазы, гидроксилазы и содержания цитохрома Р-450 в микросомах печени показало, что различий в группе контрольных и опытных животных нет.

Таким образом, гравитационная перегрузка не индуцирует активность монооксигеназ печени, но способствует увеличению проницаемости гистогематических барьеров и клеточных мембран к диазепаму у мышей.

На метаболизм лекарств особое влияние оказывают другие чужеродные соединения, такие, как медикаменты, пестициды, пищевые добавки, полициклические углеводороды и др. Одни из них активируют метаболизм, другие подавляют.

Стимулирование метаболизма лекарств другими чужеродными соединениями широко изучается в связи с отношением этого феномена к лекарственному синергизму, толерантности и канцерогенезу. Несмотря на то что известно более 200 тыс. различных соединений, ускоряющих метаболизм лекарств [94], большинство исследований проведено с фенобарбиталом, 3-метилхолантеном и 3,4-бензпиреном, ставшими классическими индукторами.

Вскоре после обнаружения стимулирующих эффектов приведенных соединений было установлено, что барбитураты и полициклические углеводороды стимулируют метаболизм лекарств различными путями. Так, введение крысам фенобарбитала ускоряет почти все реакции, катализируемые монооксигеназами печени. Напротив, 3-метилхолант렌 вызывал сравнительно незначительные изменения метаболизма только ацетанилида и 3,4-бензпирена. Более того, после максимального стимулирования фенобарбиталом метаболизма ацетанилида 3,4-бензпирен вызывал большую индукцию процесса [95]. Фенобарбитал увеличивал активность НАДФН-цитохром *с* редуктазы, содержание цитохрома Р-450 [96, 97] и скорость его восстановления [98].

Соответственно возрастали величины первого и второго типов спектральных изменений цитохрома Р-450, вызванных аминопирином и анилином [99, 100]. Наоборот, 3-метилхолантрен увеличивал только количество цитохрома Р-450, но не ускорял его восстановление

[98]. При этом повышался максимум второго типа спектрального изменения [97].

Таким образом, полициклические углеводороды стимулируют синтез не цитохрома P-450, а его варианта, называемого P-448 [101], P'-450 [102] или P-446 [103]. Остается выяснить, является ли он другим белком или только аллостерической формой.

Прекращение введения животным индукторов способствует обратному развитию индуцированного синтеза, и уровень ферментной активности, содержание ферментного белка и кофермента возвращаются к норме. Многочисленные исследования, проведенные в данном направлении, позволяют предположить, что индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, обусловлена активированием одной или более генетических систем посредством депрессии гена оператора аналогично механизму действия гормонов [104].

При введении экспериментальным животным фенобарбитала скорость гидроксилирования диазепама в опытах *in vitro* в микросомах печени крыс и мышей увеличивается, но остается на прежнем уровне у морских свинок [105]. В то же время стимулируется дезметилирование диазепама у крыс и морских свинок и не изменяется у мышей. Однако такие данные следует интерпретировать осторожно. Во-первых, фенобарбитал вводился различным видам животных в одинаковой дозе, которая могла не быть оптимальной для достижения максимальной индукции монооксигеназ печени всех организмов. Во-вторых, скорость гидроксилирования или дезметилирования определялась по количеству образовавшихся метаболитов и не учитывалась степень исчезновения субстрата. А это могло привести к ошибке, так как дезметилдиазепам и метилоксазепам могли прочно связываться с эндоплазматическим ретикулом, у которого произошла пролиферация гладких мембран в процессе обработки животных фенобарбиталом [106, 107]. Не исключено также, что в индуцированных микросомах минорные компоненты трансформации диазепама могут становиться основными. Это подтверждается исследованиями Швартца и Постмы [32], установивших, что введение фенобарбитала экспериментальным животным приводит к увеличению неполярных метаболитов, которые практически не экстрагируются эфиром.

Диазепам в клинической практике часто применяется в сочетании с другими лекарствами или на фоне поступления в организм различных чужеродных соединений. Поэтому часть исследований посвящена выяснению их взаимного влияния. Значительное место уделено взаимоотношению алкоголя и диазепама в организме человека, так как транквилизаторы 1,4-бенздиазепинового ряда успешно используются в лечении алкогольных абстинентных явлений.

В одной из первых работ [108] по сопоставлению концентрации в крови диазепама, хлордиазепоксида и тиоридазина после однократного введения алкоголя или плацебо не обнаружено повышения уровня этих препаратов. Так как исследованные препараты

на фоне алкоголя оказались более активными, высказано предположение, что в основе такого потенцирования лежит центральный механизм их взаимодействия. Тем не менее изучение взаимного влияния диазепама (80 мг/кг в день) и этилового спирта (15%-ный водный раствор) на некоторые ферменты печени крыс показало, что взаимодействие этих веществ имеет место и здесь [109]. В частности, диазепам снижал скорость обмена 3,4-бензпирена на 38%. Алкоголь такого воздействия не оказывал. В то же время обмен N-метиланилина повышался на 15% при введении алкоголя и оставался на прежнем уровне при инъекции животным диазепама. Оба вещества тормозили на 15 и 48% соответственно обмен *n*-нитробензойной кислоты. Содержание цитохрома Р-450 в микросомах печени увеличивалось на 8% при введении диазепама и на 34% при инъекции алкоголя. Одновременное введение данных веществ крысам снижало обмен 3,4-бензпирена на 31, *n*-нитробензойной кислоты — на 40 и N-метиланилина — на 44%. Концентрация нитрохрома Р-450 в этой серии опытов увеличивалось на 56%. Стимулирование активности дезметилирования и особенно увеличение содержания гемопротейда ускоряли метаболизм диазепама и изменяли его фармакологическую активность [110].

Прием алкоголя и диазепама в чрезмерных количествах может привести к трагическим последствиям. Имеется сообщение [111] о том, что у мужчин, умерших вскоре после констатации у них состояния опьянения, содержание диазепама в крови, печени и моче значительно превосходили то, которое наблюдается в обычных случаях. Предполагается, что высокая концентрация диазепама обусловлена одновременным его приемом, в результате чего произошла блокада ферментных систем печени, окисляющих лекарства.

Большое количество чужеродных веществ ингибирует микросомальный метаболизм лекарств. К таким ингибиторам относятся SKF-525A (β -диэтиламиноэтилдифенилпропилацетатгидрохлорид),ДФЭА (2,4-дихлор-6-фенилфеноксидиэтиламингидробромид), ипрониазид, глутетимид, хлорциклизин и др. Многие из перечисленных ингибиторов являются субстратами монооксигеназ, поэтому можно получить ценную информацию при определении значения K_m метаболизма лекарства и константы конкурентного ингибирования. Такие исследования помогут однозначно ответить, трансформируются ли два лекарства одним и тем же ферментом или разными.

Хотя механизм ингибирования полностью не известен, установлено, что SKF-525A подавляет N-дезметилирование субстратов конкурентным за активный центр фермента, а не путем разъединения биологического окисления или изменения проницаемости клеточных мембран [112]. Трициклические антидепрессанты (антипирин, нортриптамин) незначительно, а SKF-525A полностью ингибируют метаболизм диазепама. Интересно отметить, что присутствие диазепама в инкубационной среде, содержащей микросомы

печени и НАДФН-генерирующую систему, оказывает ингибирующее действие на метаболизм его метаболитов [32]. Доказано также, что диазепам конкурентно ингибирует деметилирование метадона [113] и фенитоина [114].

Таким образом, чужеродные вещества оказывают ингибирующий и стимулирующий эффекты на метаболизм диазепама, в равной мере как и сам диазепам оказывает аналогичное влияние на их трансформацию. Подобное взаимодействие химиотерапевтических средств часто приводит к изменению их фармакологической активности или токсичности. Эти эффекты могут проявляться сразу или с опозданием, а при хроническом введении препаратов продолжаться в течение нескольких месяцев после их отмены [115]. Более того, меняя интервалы между введением соединения синергиста, можно получить противоположные эффекты, приводящие сначала к стимулированию, а затем и к обратному действию.

В связи с широким применением транквилизаторов бенздиазепинового ряда не только в клинической и амбулаторной практике, но и в условиях отсутствия врачебного контроля проблема изучения закономерностей развития толерантности к ним приобретает особое значение. Толерантность обычно развивается вследствие индукции ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, либо изменения чувствительности рецепторов, на которые они действуют.

Отдельные работы [116] по клиническому проявлению толерантности к 1,4-бенздиазепинам носили характер случайных наблюдений без анализа непосредственной связи отмечаемых явлений с действием препаратов или своеобразного течения заболевания. Клыгуль Т. А., Джагацпанян И. А. и Вихляев Ю. И. [117—119] детально изучили особенности развития привыкания к транквилизаторам бенздиазепинового ряда в опытах на мышах и крысах по отдельным видам действия. Ими было отмечено, что при длительном введении диазепама и хлордиазепоксида мышам в постепенно увеличивающихся дозах развивается привыкание к противосудорожному эффекту (тест максимального электрошока), нарушению ориентировочных реакций, тогда как по антикоразоловому действию выраженной толерантности не отмечается. Длительное пероральное введение диазепама (30 мг/кг) и хлордиазепоксида (40 мг/кг) крысам не вызывало заметного развития привыкания по транквилизирующему эффекту, определенному по методу конфликтной ситуации. Толерантность по нарушению координаций движений и угнетению ориентировочных рефлексов в аналогичных условиях опыта была выражена в значительной мере. Авторы обнаружили также перекрестную толерантность между диазепамом и хлордиазепоксидом по миорелаксационному эффекту как у мышей, так и у крыс.

Какие причины обуславливают привыкание экспериментальных животных и человека к бенздиазепинам? Согласно современным представлениям, в основе механизмов толерантности может лежать

ускорение метаболизма лекарственных средств, которое связано с активацией ферментных систем, обезвреживающих чужеродные вещества. Об ускорении процессов инактивации хлордиазепоксида свидетельствуют результаты работы Хугланда и соавторов [116], установивших снижение содержания этого препарата в органах и тканях при его длительном введении. Анализ гидроксилирующего комплекса печени крыс, которым перорально вводились диазепам (50 и 100 мг/кг) и хлордиазепоксид (100 мг/кг) показал, что однократная их инъекция не изменяет активности ферментов, окисляющих *p*-нитрофенол, анилин и аминопирин [120]. Введение диазепама и хлордиазепоксида на протяжении трех дней повышало активность монооксигеназ в полтора — три раза и сокращало время сна у крыс, вызванного этими препаратами. Длительное введение (5 и 30 дней) исследуемых веществ увеличивало массу печени крыс, содержание белка в пересчете на 1 г печени, активность анилингидроксилазы и бензолгидроксилазы [121].

Методом ингибирования ферментных систем микросом печени крыс спазмолитиками изучена природа возникающей толерантности к диазепаму и хлордиазепоксиду [122]. Показано, что ежедневное введение диазепама и хлордиазепоксида в течение семи—девяти дней приводит к быстрому ослаблению и полному исчезновению миорелаксанта действия. На фоне спазмолитиков нарушение координации движения восстанавливается.

При приеме здоровыми людьми дезметилдиазепама (10 мг) в течение двух недель его концентрация в плазме крови повышалась [123]. Представленные данные свидетельствуют о том, что толерантные явления к бенздиазепинам при их длительном введении связаны не только с общим увеличением активности ферментных систем, приводящих к ускорению метаболизма, но и с изменением соотношения образующихся метаболитов, а также результатом насыщения тканей.

Зависимость метаболизма и распределения диазепама от пути его введения и формы препарата. Путь введения лекарств — определяющий фактор проявления его фармакологической активности, так как от пути введения препарата зависят скорость его распределения в организме, интенсивность метаболизма и выведения.

Обычно лекарства поступают в организм двумя путями: энтеральным и парэнтеральным. При энтеральном введении лекарство проникает в желудочно-кишечный тракт, где затем всасывается в кровеносное русло. Такой путь обычно включает пероральное и ректальное введение лекарств. Парэнтеральное введение не связано с пищеварительным трактом и подразделяется на подкожное, внутримышечное и внутривенное, а также другие менее распространенные.

Диазепам не является исключением среди большинства лекарств, и его активность значительно варьируется от пути введения в организм [124—127]. Сравнительное изучение распре-

ления диазепама в крови пациентов при внутривенном, внутримышечном и пероральном введениях препарата показало достоверные различия [127]. Средние максимальные уровни исходного препарата в плазме крови составляли соответственно 1,6; 0,5 и 0,3 мкг/мл. Пики максимальной концентрации соединения в этом случае смещены и во времени. При внутривенном введении препарата максимальная концентрация его в плазме крови наблюдается через 15, при внутримышечном и пероральном — через 30 и 60 мин. Содержание дезметилдиазепама в таком же временном интервале было незначительным и практически не зависело от пути введения.

Авторы [127] предполагают, что степень седативного действия, а также побочные эффекты (амнезия, нарушение координации движения и пр.) тесно связаны с концентрацией в крови диазепама, а не его метаболитов. Данная закономерность наблюдается при всех исследованных путях введения диазепама. В случае дезметилдиазепама седативный эффект при его непосредственном введении проявляется несколько позже [128]. Сопоставление седативного действия диазепама с вводимой дозой показало, что 20 мг при пероральном введении эквивалентно 10 мг при внутривенном [127].

Однократное внутримышечное или пероральное введение диазепама пациентам в дозе 10 мг приводит к максимальному накоплению препарата в крови через 60—90 мин [126]. Концентрация диазепама в крови составляла 0,21 мкг/мл при пероральном и 0,13 мкг/мл при внутримышечном введении диазепама. Прием диазепама внутрь в течение недели обеспечивает постоянный уровень исходного препарата и его дезметильной формы в плазме крови [129, 130]. Диазепам и дезметилдиазепам быстро всасываются в кишечнике, чем и объясняется их высокий фармакологический эффект при пероральном введении [131].

Имеются данные [132] о том, что путь введения диазепама может определить его фармакологическую активность и распределение в организме детей. При внутривенном введении препарата содержание диазепама в течение 1 ч быстро снижается. При внутримышечном введении концентрация диазепама и его метаболитов была выше, чем в первом случае. Несмотря на то что при ректальном введении диазепама его концентрация в плазме ниже, чем при внутримышечной инъекции, тем не менее использование диазепама в виде свеч для устранения припадков у детей вполне рационально.

Степень и скорость всасывания лекарственных средств зависят во многом от лекарственной формы, чему в настоящее время уделяется особое внимание. В фармакологии и фармацевтике образовалось новое направление — биофармация, которое устанавливает зависимость между физическими и физико-химическими свойствами препаратов, их лекарственными формами, физиологическими факторами и фармакологической активностью. Основным требованием, которое сейчас предъявляется к лекарственным формам, является обеспечение доставки препарата к месту его дей-

вия в необходимой концентрации и в течение определенного времени.

Сопоставление путей метаболизма и фармакокинетики коммерческого таблетированного валиума, суспензии диазепама и суппозиториев в организме детей показало [133], что валиум в пищеварительном тракте абсорбируется быстрее, чем суспензия диазепама. Однако стабильная концентрация суспендированного препарата в плазме крови отмечалась в течение 6 ч исследования по сравнению с 3 ч валиума. Поэтому авторы указывают, что для поддержания необходимого фармакологического эффекта определенной продолжительности не обязательно увеличивать дозы суспендированного диазепама. По сравнению с валиумом суппозитории также менее интенсивно абсорбируются в кишечнике детей. Максимальное количество валиума в крови детей приходится на 1—2 ч и составляет 0,19 мкг/мл, а для суппозиториев — 4 ч и 0,09 мкг/мл. В интервале времени 1—8 ч концентрация валиума в крови в два раза выше, чем при введении суппозиториев.

Бернарегги и Бугада [134] исследовали абсорбцию, фармакологическую активность и распределение в органах и тканях экспериментальных животных трех форм диазепама: мелко измельченного порошка на карбоксиметилцеллюлозной основе, раствора (0,1н. соляная кислота — пропиленгликоль — дистиллированная вода 5,5 : 2 : 2,5) и липодиазепама (липофильная форма диазепама с неизменной химической структурой). Через 1 ч после введения диазепама в этих формах в одинаковых дозах (25 мг/кг) липодиазепам присутствовал в крови мышей в значительно больших концентрациях, чем другие две формы.

Всасывание диазепама в порошке было менее интенсивным, чем в растворе. При этом такая закономерность наблюдалась как в организме мышей, так и кроликов. Для кроликов фармакологическая активность была более высокой у липодиазепама. Таким образом, последняя форма препарата позволяет диазепаму более быстро проникать через желудочно-кишечный тракт в кровь, где и обнаруживается его высокая концентрация.

Оценка метаболизма, распределения и фармакологической активности трех различных лекарственных форм (анозепама, стезолида и валиума) в опытах Берлина и соавторов [135] свидетельствует об идентичности изучаемых процессов. В свою очередь, стезолид и валиум по всем показателям не отличаются еще от одной лекарственной формы диазепама — тенсопама [136]. Незначительные различия наблюдались при сравнении диазепама с его капсулированной [137] и эмульгированной формами.

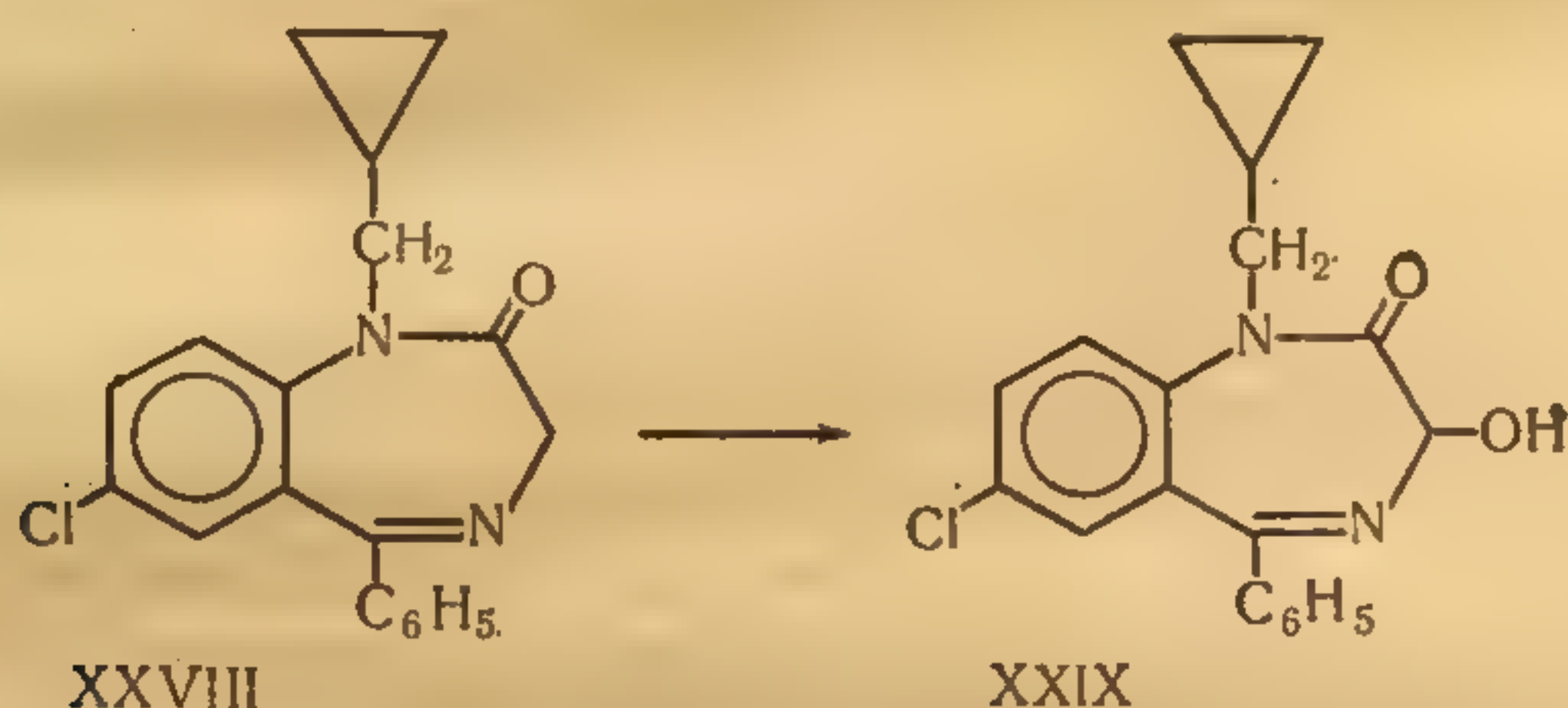
Содержание диазепама и его метаболитов в плазме крови людей значительно меняется при одновременном изменении пути введения и формы препарата. Такие выводы получены Канто [139] на основании анализа результатов распределения трех видов суппозиториев диазепама, которые вводились здоровым испытуемым однократно в дозе 5 мг/кг. Характер метаболического превра-

щения оказался сходным для всех форм и не зависел от пути введения. Однако внутримышечное введение двух из трех форм суппозиторий сопровождалось высоким уровнем диазепама в плазме людей.

МЕТАБОЛИЗМ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛОГОВ ДИАЗЕПАМА

К аналогам диазепама относятся препараты 1,4-бенздиазепинового ряда, которые в организме человека и экспериментальных животных образуют метаболиты, характерные для диазепама.

Празепам (XXVIII) в организме собак превращается в 3-оксипроизводное XXIX и дезалкилируется с образованием дезметил-диазепама:



Основным конечным продуктом метаболизма является глюкуронид оксазепама [140]. Дезалкилирование и гидроксилирование наблюдается только в том случае, когда в организм вводится празепам, а не его метаболит. Какая из этих реакций протекает быстрее, не установлено, несмотря на очевидность того, что диазепам дезметируется быстрее, чем гидроксилируется [27, 28, 31]. Существует также два независимых процесса превращения празепама в оксазепам. Прямое гидроксилирование фенильного кольца у празепама не отмечено [141].

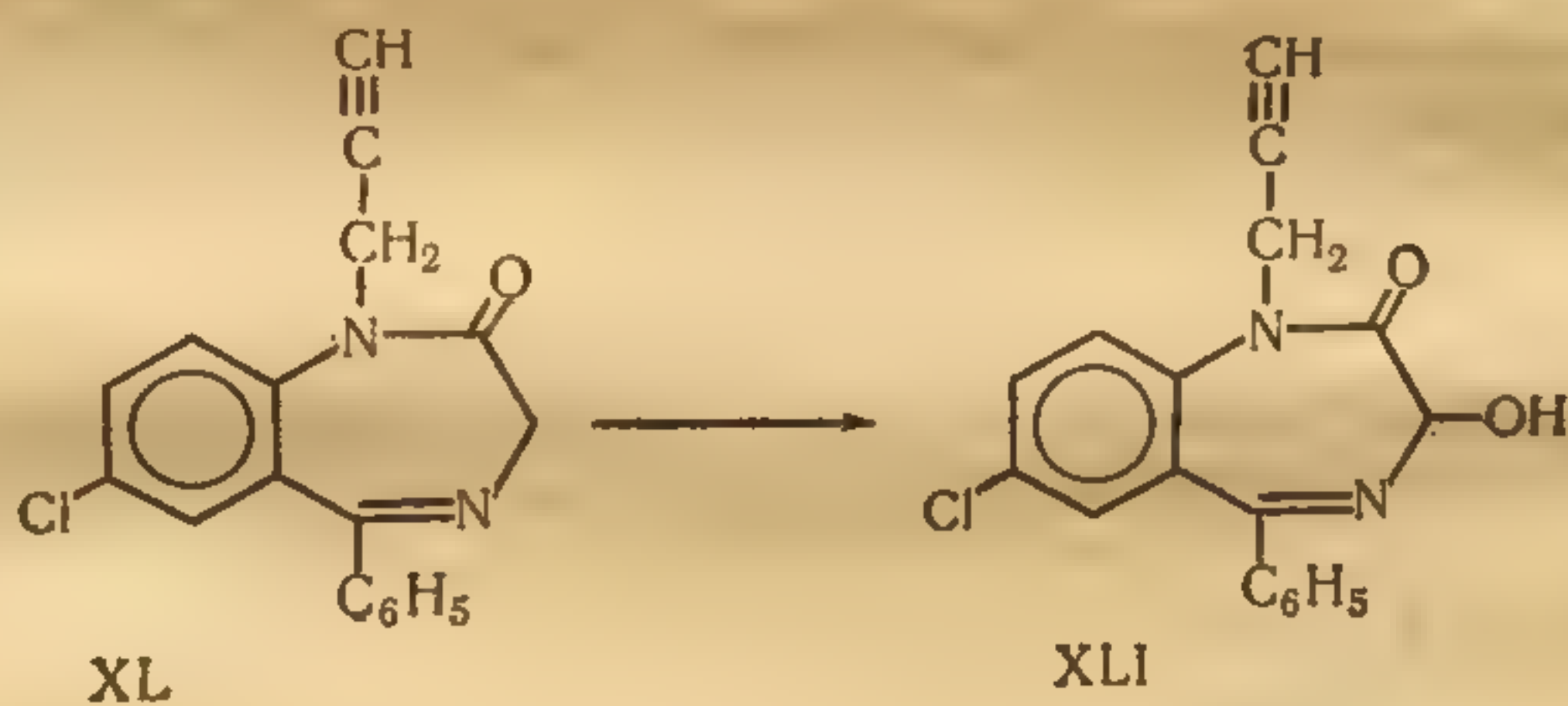
Абсорбция празепама в организме крыс происходит быстрее, чем в организме собак [140, 142]. Период полураспада препарата и его метаболитов в крови человека и крыс составляет соответственно 2,5 и 6 ч [143]. Количество выделившегося препарата с мочой в течение суток у крыс (17%) было несколько выше, чем у человека (11%) и в 5,6 раза выше, чем у собак. У крыс метаболизм празепама более сложный, чем у собак. Так, на девять конечных метаболитов празепама в моче крыс приходится 50% радиоактивных материалов, в то время как на шесть метаболитов у собак — 90%. Для крыс характерен лишь один процесс — дезалкилирование, и все метаболиты, обнаруженные в этом случае, происходят от дезалкилпразепама, о чем свидетельствуют и опыты *in vitro* [144]. Инкубирование празепама с фракцией микросом печени белых крыс приводило к образованию в среде дезалкилпразепама, а не 3-оксипразепама. Гидроксилирование не отмечается даже при длительном предварительном введении препарата и фенобарбитала.

Метаболиты празепама в дальнейшем подвергаются ароматическому гидроксигированию с последующей глюкуроновой и сульфатной конъюгацией. Сульфатная конъюгация бенздиазепинов в организме крыс — уникальная реакция, так как у других видов животных она не наблюдается [142].

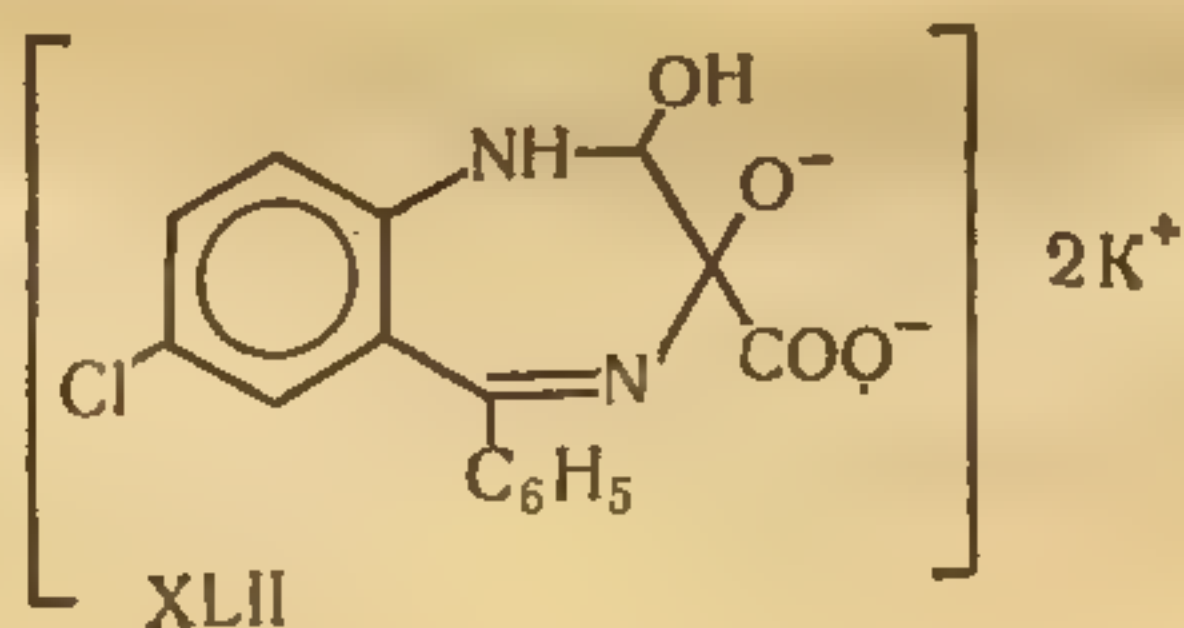
Превращение празепама в организме человека имеет много общего с его метаболизмом у собак, что отличает его от диазепама. Для диазепама основная фаза первой реакции — дезметилирование, для празепама — гидроксигирование в положении 3 с последующей конъюгацией. Можно предположить, что циклопропилметильная группа более устойчива по сравнению с метильной к окислительному дезалкилированию, которое осуществляется ферментами печени. Заслуживает внимание и то, что длительное введение людям празепама приводит к увеличению экскреции глюкуронида оксазепама, свидетельствующего о предпочтительном дезалкилировании 3-оксипразепама, чем исходного препарата [142, 143, 145, 146].

Пиназепам (XL) обладает значительно меньшей токсичностью, нежели диазепам, при его пероральном введении мышам. Однако в опытах на кроликах и крысах токсичность обоих препаратов примерно одинакова. Как и диазепам, пиназепам потенцирует действие гексобарбитала. Отмечено также менее сильное миорелаксантное действие пиназепама. Противосудорожная активность и продолжительность его действия значительно выше, чем у диазепама [147].

Основными метаболитами пиназепама в моче крыс и собак являются соединения XLI, его глюкуронид и глюкуронид оксазепама [147, 148]:

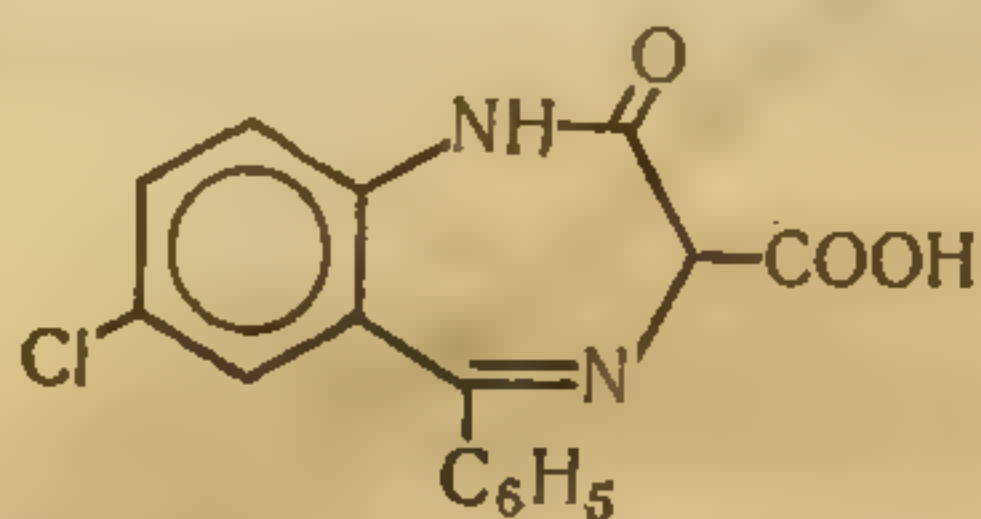


Метаболизм дикалиевой соли хлоразепата (XLII)



после декарбоксилирования аналогичен диазепаму [149].

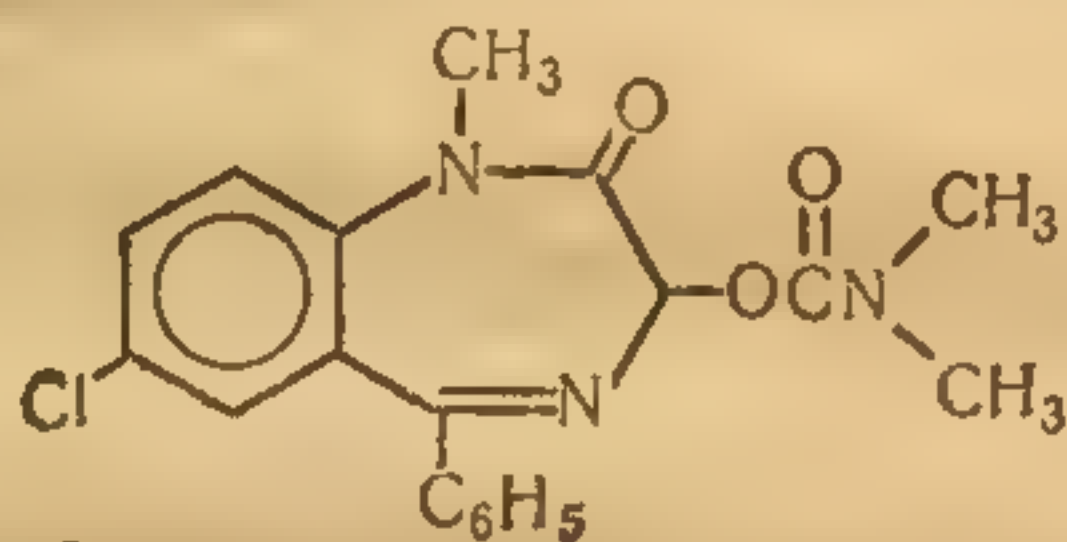
Абсорбция, распределение, обмен и выделение мендона (XLIII)



XLIII

были исследованы в опытах на мышах, крысах и кроликах [150]. Максимальное содержание мендона в плазме крови отмечено через 1 ч после его перорального введения, а затем постепенно уменьшается. Через 21 ч препарат обнаруживается в незначительных количествах. У крыс и мышей после перорального введения мендона наивысшее его количество найдено в печени и почках, наименьшее — в плазме крови и головном мозге. Препарат и его метаболиты выводятся из организма крыс через кишечник, а у кроликов — через почки. После декарбоксилирования мендона дальнейшее его превращение сходно с диазепамом.

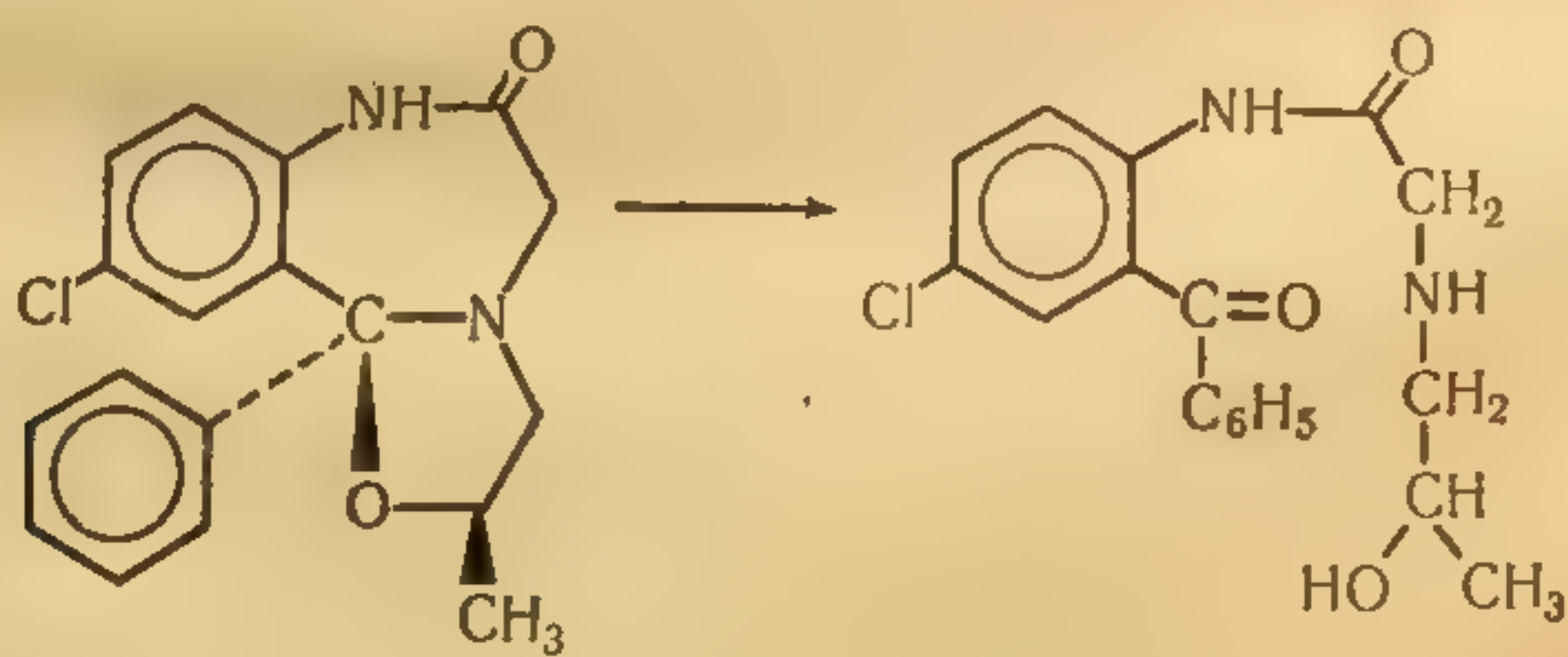
Камазепам (XLIV) также относится к препаратам 1,4-бенздиазепинового ряда, имеющих заместитель в положении 3



XLIV

Камазепам по седативным и противосудорожным свойствам не отличается от других препаратов. Однако токсичность его ниже, чем у темазепама [151]. Для препарата характерно отсутствие миорелаксантного и кардиодепрессантного действий. Мы не обнаружили литературных данных по метаболизму камазепама. Тем не менее, исходя из структуры препарата, можно предположить, что его основной путь обмена в организме экспериментальных животных включает дезметилирование.

Оксазолам (XLV) имеет характерное оксазолиновое кольцо в положении 4 и 11β. В организме крыс оксазолам превращается в семь метаболитов



XLV

XLVI

которые выделены из мочи и печени животных и идентифицированы [152]. В основном это метаболиты диазепама, однако метаболит XLVI необычный, так как при обмене других 1,4-бенздиазепинов он не встречается.

Распределение ^{14}C -оксазолама в организме крыс происходит не равномерно [153]. После перорального введения животным препарата максимальная радиоактивность достигается в крови и тканях через 1 ч, а через 48 ч вещество практически выводится из организма. В зависимости от количества препарата, поступившего в органы и ткани, их можно расположить в следующий ряд: печень > почки > жировая ткань > сердечная мышца > легкие > скелетные мышцы > селезенка > кровь > мозг > половые железы. Содержание оксазолама в мозге и крови крыс почти равно, что свидетельствует о тропности этого соединения к нервной ткани.

Аналогичная картина наблюдается и в организме мышей за тем исключением, что у них содержание вещества в головном мозге превосходит его уровень в крови. Отсюда и активность оксазолама у мышей выше, чем у крыс [153]. Тот факт, что в мозге мышей и крыс обнаружены значительные количества исходного вещества, указывает и на его высокую проницаемость через гематоэнцефалический барьер и позволяет предположить значительную коммуляцию оксазолама в нервной ткани.

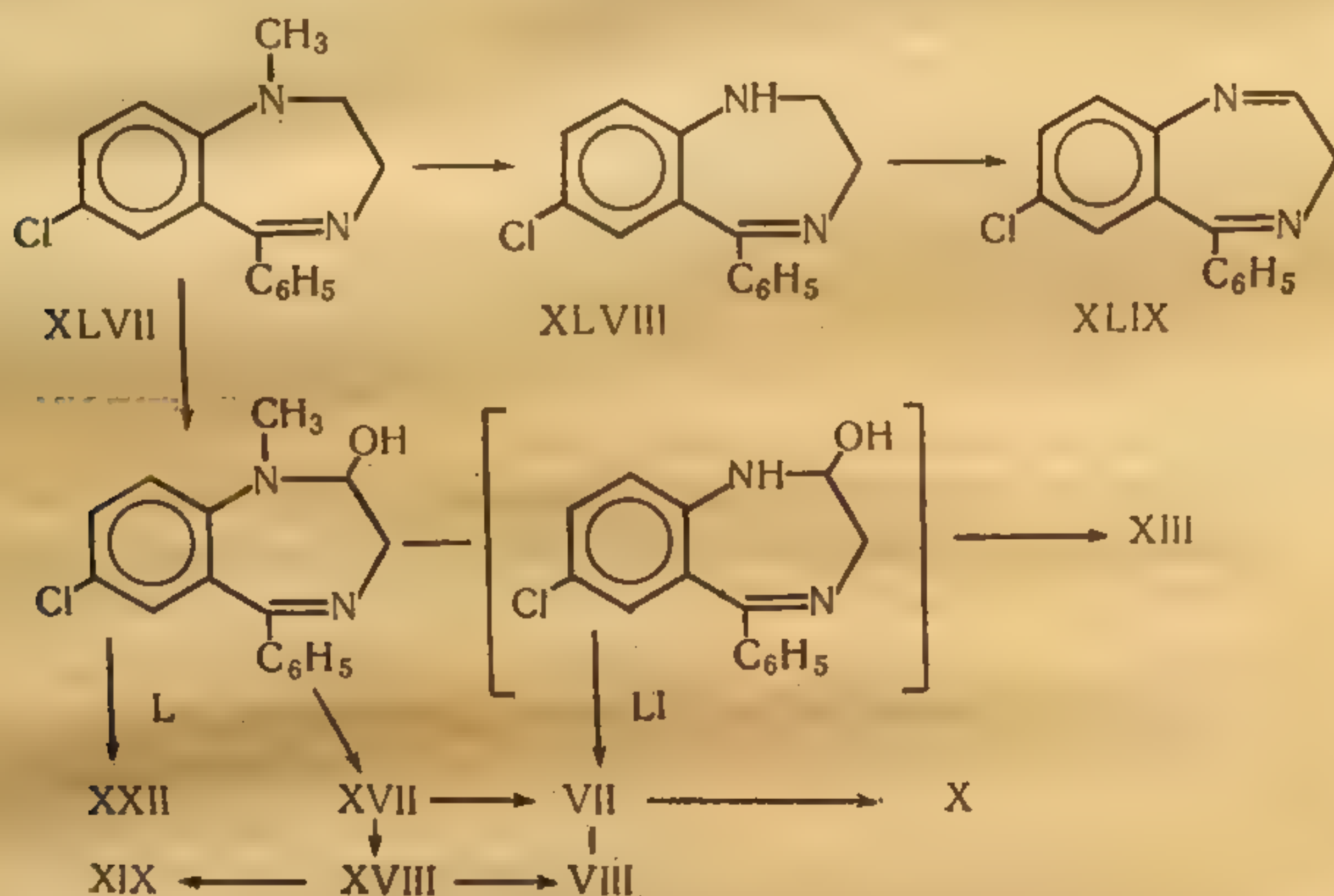
При сравнении скоростей поступления оксазолама, диазепама и хлордиазепоксида в головной мозг экспериментальных животных можно заметить, что максимальная концентрация первого вещества достигается за 1 мин [153], второго — менее минуты [154], а третьего — около 5 мин [15]. В этом отношении интерес представляет сравнение их липотропности, которая самая высокая у диазепама, меньше у оксазепама и наименьшая у хлордиазепоксида. Такой параллелизм между липотропностью и скоростью поступления веществ в мозг позволяет предполагать, что их проницаемость через гематоэнцефалический барьер имеет пассивный характер, так как зависит от растворимости соединений в липидах.

Радиоактивный оксазолам быстро накапливается в сером веществе и коре мозжечка мышей в ранний период после введения. В более поздние сроки избирательное его накопление наблюдается в белом веществе мозгового ствола, спинном мозге и тройничном нерве [153]. Это очень напоминает распределение ^{14}C -диазепама в структурах мозга экспериментальных животных [162] и, по-видимому, имеет определенное отношение к фармакологическому действию, вызванному введением препаратов.

В ранний период после введения оксазолам в головном мозге животных представлен неизменной формой, а в более поздний — дезметилдиазепамом, который достигает максимального количества через 60 мин [163]. Такое чередование максимальных концентраций оксазолама и дезметилдиазепама обуславливает, вероятно, длительное противосудорожное действие исходного препарата.

Выводится оксазолам из организма мышей равными частями почками и через пищеварительный тракт. У собак 69% дозы выделяется с мочой и 31% — с калом, а у человека весь препарат практически экскретируется с мочой [155]. Таким образом, выведение оксазолама из организма имеет видовые особенности, что наблюдается и для диазепама [28].

Медазепам (нобриум) — препарат, обладающий психоактивным действием [156], снимающий чувство страха и беспокойства [157]. Метаболизм его в организме экспериментальных животных и человека впервые изучен Швартцем и сотрудниками [158, 159]. Опыты были проведены с радиоактивным ($5-^{14}\text{C}$) препаратом на крысах и собаках. Определено, что метаболизм медазепама (XLVII) у собак резко отличается от метаболизма у крыс:



У крыс главным метаболитом является диазепам (XVII), а у собак — соединение XLVIII. В опытах *in vitro* с использованием постмитохондриальной фракции печени крыс и собак обнаружено гидроксильное производное L. Промежуточный продукт LI не был идентифицирован авторами, но они предполагают такую структуру на основе строения других соединений и характера метаболизма медазепама.

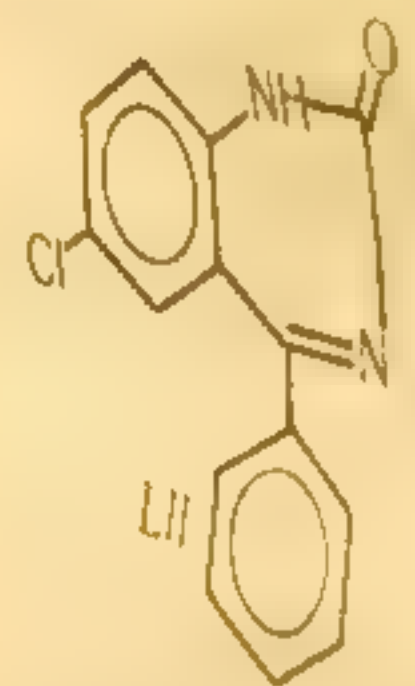
Структура медазепама имеет некоторые черты сходства с никотином. Отсюда и метаболизм этих двух веществ носит общий характер. В обоих случаях происходит окисление исходных соединений до 2-кетопроизводных. Промежуточными продуктами такого превращения является 2-оксиметаболиты [160]. Соединение L интересно еще и тем, что оно фактически первое промежуточное соединение обмена циклических аминов в организме, которое было выделено и идентифицировано.

У крыс в моче кроме перечисленных метаболитов обнаружены фенольные производные (X, XIX), характерные и для диазепама

ОКСАЗЕПАМ

Оксазепам — один из 1,4-бензодиазепинов. Он обладает седативным, анксиолитическим, гипнотическим, спазмолитическим, снотворным действием. Оксазепам — лекарственный препарат и используется в медицине.

Первые исследования человека и экспериментальных животных показали, что оксазепам обладает седативным, анксиолитическим, гипнотическим, спазмолитическим, снотворным действием. Оксазепам — лекарственный препарат и используется в медицине.



Различиями в действии. Так, сравнительно жидкой хроматографией.

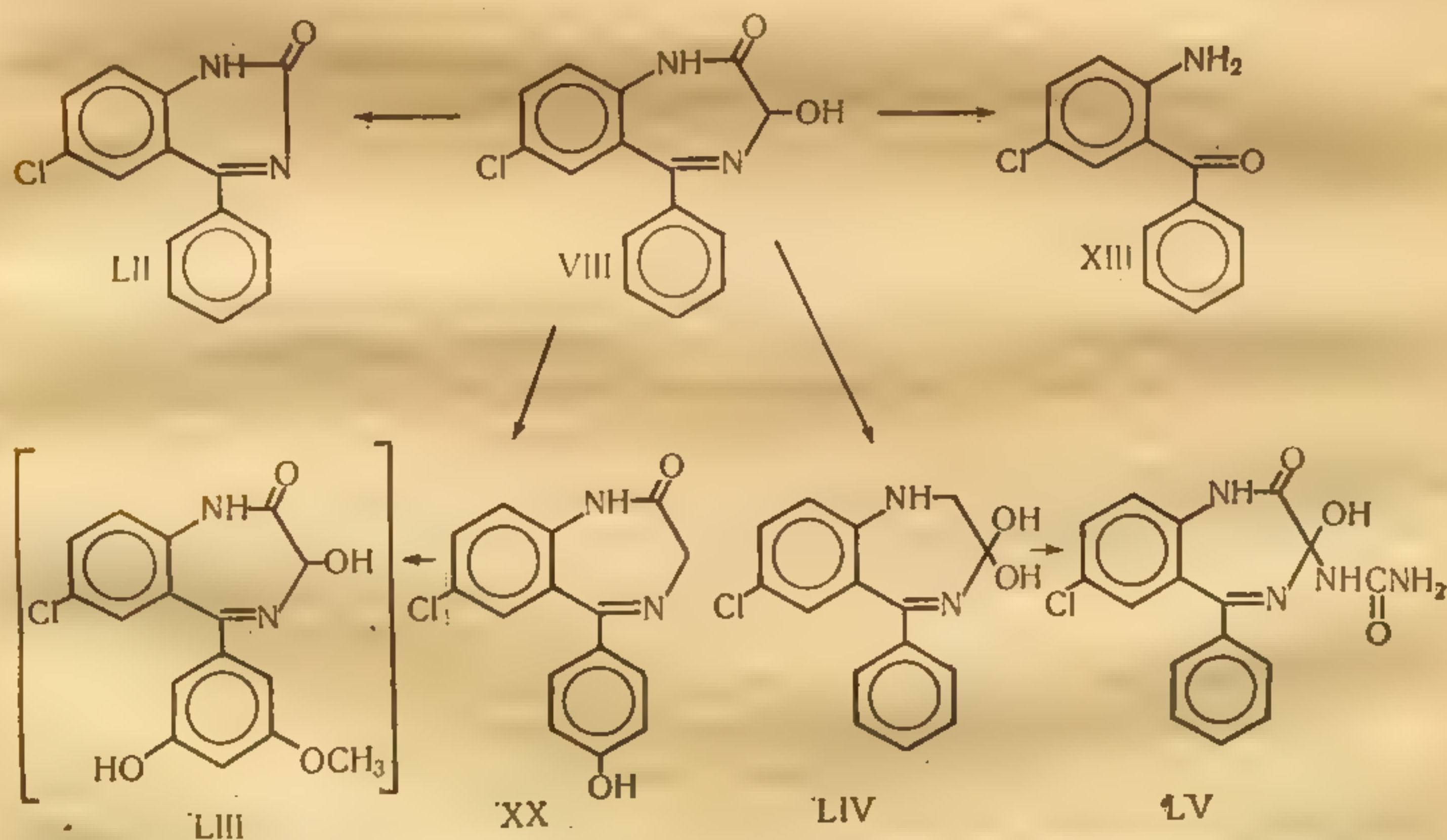
[161]. Метаболиты XVII (дiazepam) и VII (дезметилдiazepam) в организме собак образуются в незначительных количествах.

В первых исследованиях на человеке установлено [158], что меdazepam превращается в diazepam и дезметилдiazepam. Позже [169] в моче людей были обнаружены метилоксазепам (XVIII) и оксазепам (VIII).

ОКСАЗЕПАМ

Оксазепам — один из метаболитов большинства препаратов 1,4-бенздиазепинового ряда. Изучение фармакологической активности оксазепама показало, что он обладает противосудорожным действием, а также может использоваться как химиотерапевтическое средство, снимающее у людей чувство страха и беспокойства [163]. Оксазепам в настоящее время выпускается как коммерческий препарат и широко используется в клинической практике.

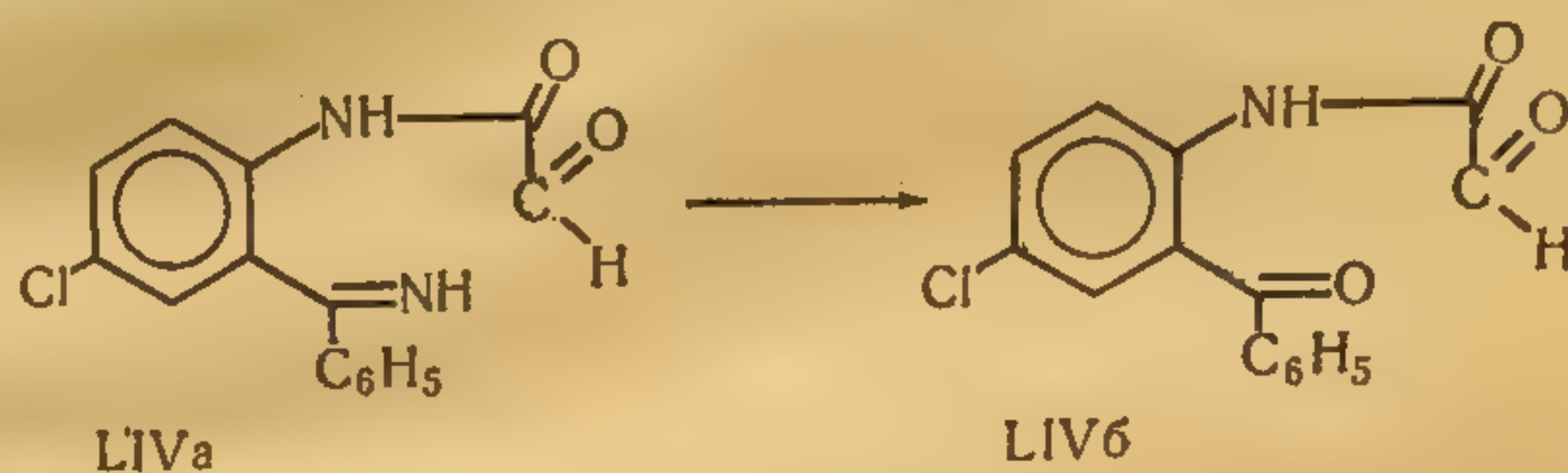
Первые исследования метаболизма оксазепама в организме человека и экспериментальных животных показали, что наличие гидроксильной группы в положении 3 определяет его глюкуроновую и сульфатную конъюгацию [163, 164]. В моче определено семь метаболитов, структура которых оставалась неизвестной. Сейсивайн и сотрудники [165] исследовали обмен оксазепама в организме человека, крысы и карликовых свиней. Ими выделено две фракции метаболитов. Одна из них (А) содержала свободные формы, другая (Б) — конъюгированные метаболиты оксазепама. Методом двумерной тонкослойной хроматографии разделены все производные, которых оказалось девять:



Различными физико-химическими методами установлено их строение. Так, сравнение величин R_f и времени удерживания при газожидкостной хроматографии метаболита XIII и его синтетического

аналога позволило установить, что оксазепам в организме человека и собаки превращается в 5-хлор-2-аминобензофенон. Данный метаболит характерен и для других бенздиазепинов.

Метаболит LIV дает положительную реакцию с реактивом Браттона — Маршалла после его кислотного гидромера. Он взаимодействует с 2,4-динитрофенилгидразином, что указывает на наличие карбонильной группы. На основании физико-химического метода анализа предположено, что оксазепам может находиться в равновесии с таутомерной формой (LIVa), в которой иминогруппа легко гидролизуется, образуя гидратную форму (LIVб):



Несмотря на то что хроматографические и масс-спектрометрические исследования не указывают на различие между глиоксальным производным (LIVб) 5-хлор-2-аминобензофенона и гидратной формой LIV, наличие таких метаболитов в виде глюкуронидов указывает на существование их в равновесном состоянии.

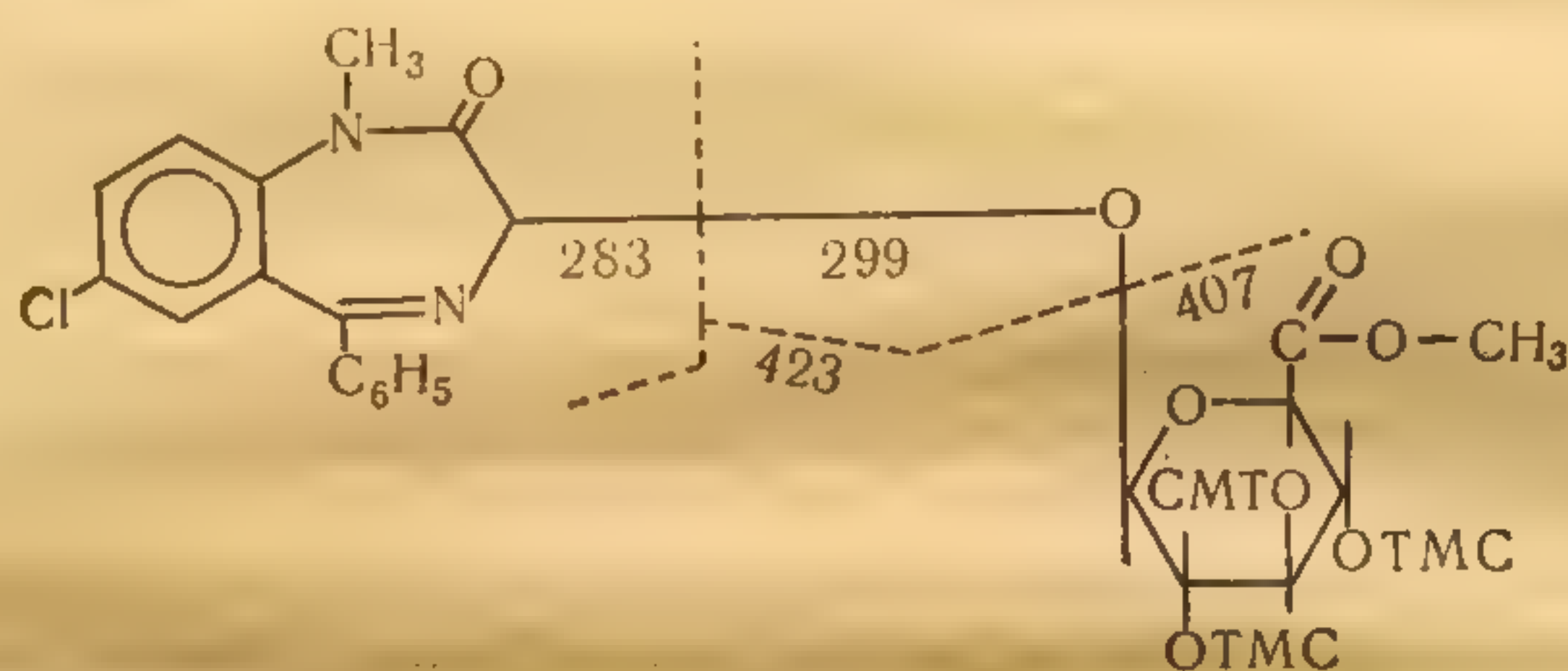
Метаболит LII (6-хлор-4-фенилхиназолин-2-он) образуется из оксазепама за счет сужения бенздиазепинового кольца до хиназолинового. Тип ферментной системы, катализирующий процесс, и его механизм не установлены. В наших исследованиях [166] на интактных и индуцированных фенобарбиталом и 20-метилхолантеном микросомах печени показано участие в этом процессе гидроксилирующего комплекса микросом. Что касается механизма сужения кольца, то его, по-видимому, можно представить следующим образом.

Оксазепам превращается в глиоксальное производное кетимина (LIVa), которое под действием монооксигеназ печени крыс трансформируется в хиназолин-2-он с отщеплением молекулы формальдегида. Соединение LV является продуктом реакции мочевины и вещества LIV (или LIVб). Остается неясным, где образуется этот метаболит: непосредственно в моче или в органах и тканях организмов. Наличие молекулярных ионов с m/e 332 и незначительного фрагмента в m/e 303 ($M - CHO$) позволили сделать вывод [165] о существовании оксазепама с гидроксильной и метоксильной группами в фенильном кольце метаболита LIII.

Физико-химическими методами установлено также строение конъюгированных метаболитов после обработки фракции Б β-глюкуронидазой. Этот фермент широко используется для гидролиза О-глюкуронидов при качественном и количественном анализе стероидов и чужеродных веществ. Ферментативный гидролиз имеет много преимуществ перед кислотным, так как не разрушает суб-

страт. Однако и ферментативный гидролиз конъюгатов не всегда приносит желаемые результаты, так как β -глюкуронидаза обладает не одинаковым сродством к субстрату. Кроме того, наличие в среде ингибиторов данного фермента мешает количественному определению конъюгатов в моче человека и животных.

Маркукки и сотрудники [167] изолировали и идентифицировали глюкуронконъюгат оксазепам. Они использовали колоночную и газожидкостную хроматографию, а также ТСХ. После полной очистки конъюгированного оксазепам от коэкстративных веществ его превращали в триметилсилильное (ТМС) производное. В масс-спектре ТМС отмечен характеристический молекулярный пик с m/e 706. Молекулярные ионы с m/e 691, 616 и 601 отражают характер фрагментации силильных производных, а фрагменты с m/e 423, 407, 333, 217 и 204 типичны для глюкуронидов. Наличие молекулярного иона m/e 283 указывает на то, что это молекула оксазепам с метильной группой в положении 1, но без ацетального кислорода в положении 3. Таким образом, данные масс-спектрометрии свидетельствуют о существовании конъюгированного оксазепам следующей структуры:



Метаболизм оксазепам зависит от вида животных [165]. Фракция А мочи человека содержит исходный препарат и метаболиты XIII, LII, LIV, LV, фракция Б представлена неизменным веществом и производными XX, VIII, LIV. Интенсивность окраски на пластинках глюкуронида, оксазепам по крайней мере в 20 раз превосходила интенсивность окраски всех других метаболитов. У карликовых свиней обнаружены все метаболиты, кроме LIV, который находился во фракции Б. Фракция А мочи крыс содержала соединения VIII, XX и LII, а также три неидентифицированных метаболита, а фракция Б — соединения VIII и XX. Количество последнего в десять раз превышало количество оксазепам.

Выведение оксазепам и его метаболитов также имеет видовые различия [168]. При пероральном введении ^{14}C -оксазепам собакам количество радиоактивного материала в моче в широком интервале исследования соответствовало его содержанию в крови. Через сутки у собак выводилось до $3/5$ дозы препарата. Экскреция оксазепам у собак заканчивалась через 96 ч после введения препарата. Часть радиоактивного материала (от 20 до 42%) выделялась с калом.

У крыс наблюдается выраженный фекальный путь экскреции оксазепам. Отсюда значительное количество препарата найдено и в желчи, что указывает на его внутрипеченочную циркуляцию.

У людей при однократном пероральном введении оксазепам (30 мг) за 48 ч выделяется 36% препарата, причем 90,8% приходится на конъюгированные формы. Цирроз печени ограничивает экскрецию препарата, так как за это время у больных выделяется всего 21%, из которых на долю глюкуронконъюгатов приходится 85,4% [169]. По другим данным [179], после однократного приема препарата здоровыми людьми за 48 ч с мочой выделяется 61% его. Однократное (15 мг) и многократное (по 8,5 мг четыре раза в день) введение людям оксазепам определяет практически одинаковый его период полусуществования в плазме, который равен 3,9 ч. Коммуляция оксазепам при длительном введении не отмечена [170].

Изучена проницаемость плацентарного барьера для оксазепам и его метаболитов. В работе [171] морским свинкам на 50-й день беременности внутримышечно вводили оксазепам (20 мг/кг). Через 15—90 мин животных забивали. У матери и плода исследовалось содержание препарата в печени, почках, легких, головном мозге, плазме крови, бедренных мышцах, плаценте и амниотической жидкости.

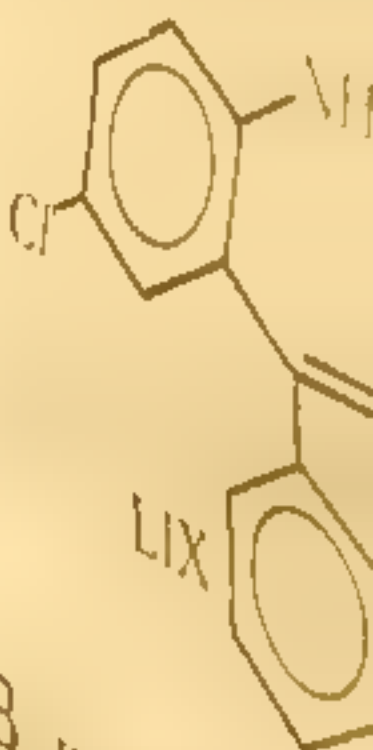
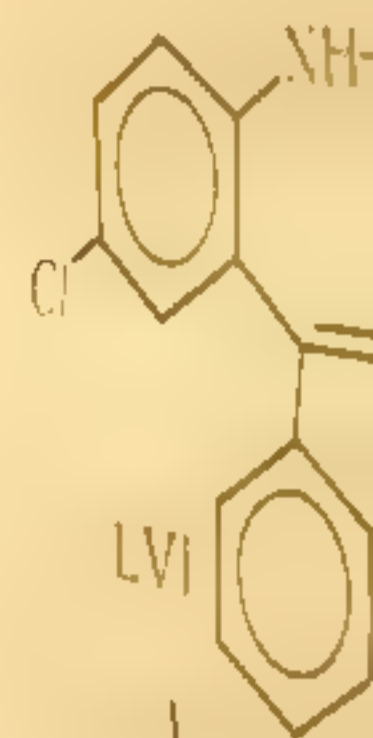
Показано, что у матери исходное вещество неравномерно распределено по органам и тканям. Как для оксазепам, так и для глюкуронконъюгатов максимальное количество отмечено через 30—60 мин после их введения. В органах и тканях плода оксазепам распределяется примерно одинаково, но в меньших количествах, чем у матери. Во всех органах и тканях плода, за исключением печени и мозга, максимальная концентрация оксазепам, достигнутая через 30 мин, сохраняется на протяжении 1 ч. Конъюгированные метаболиты обнаружены у плода в незначительных количествах.

Однако авторы не установили, катализируют ли ферменты органов и тканей плода конъюгацию оксазепам с глюкуроновой кислотой. Это было сделано в работах [172, 173]. Крысам на 15-й день беременности внутримышечно вводили оксазепам в дозе 20 мг/кг. Животных забивали через три дня после введения препарата и готовили гомогенаты печени, легких, почек и мозга эмбрионов. В гомогенатах определялась активность УДФ-глюкуронилтрансферазы, катализирующей процесс конъюгации чужеродных веществ, и количество глюкуронконъюгата. Оказалось, что активность УДФ-глюкуронилтрансферазы во всех исследуемых органах и тканях весьма низкая и составляла 0,004—0,04 мкмоль/ч. Введение крысам оксазепам повышало активность фермента, что приводило к увеличению количества глюкуронконъюгата оксазепам в печени, почках и мозге эмбрионов соответственно на 20,5; 65 и 215%.

Следовательно, при однократном введении оксазепам его конъюгированный метаболит образуется в организме матери, а затем через плацентарный барьер поступает в органы и ткани эмбри-

ЛОРАЗЕПАМ

Лоразепам (LV)
зеленого цвета
судорожным
гия [176] и ток
чен. По химич
Тем не менее н
деляет его фар
Методами м
установлены осн
низме человека



В некоторых
ма могут быть 6-х
фенилхинолини



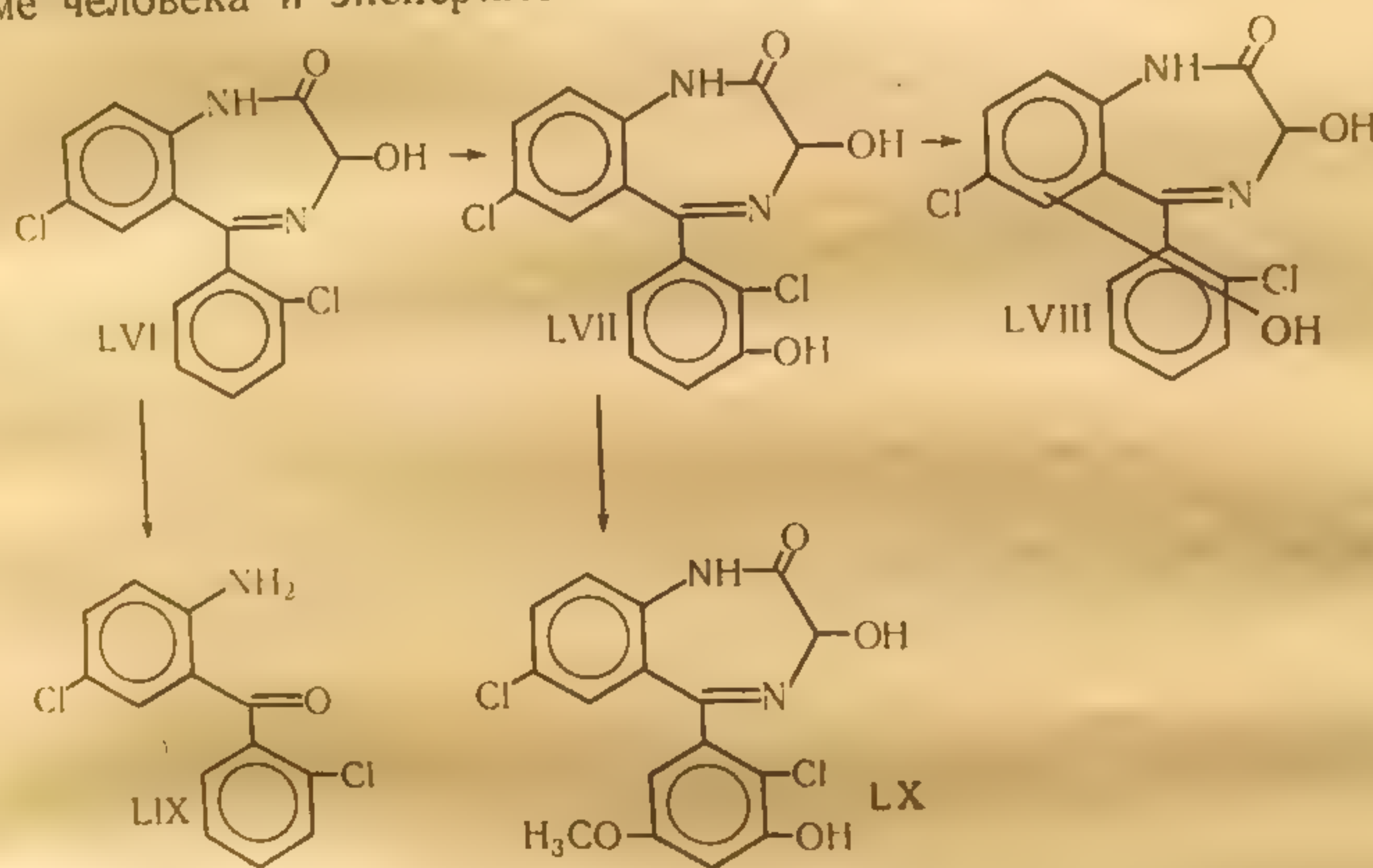
она. При хроническом введении оксазепама беременным животным происходит индукция УДФ-глюкуронилтрансферазы органов и тканей эмбриона, самостоятельно трансформирующих препарат.

Этиловый спирт не влияет на специфику метаболизма оксазепама, но оказывает заметное действие на его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта [174].

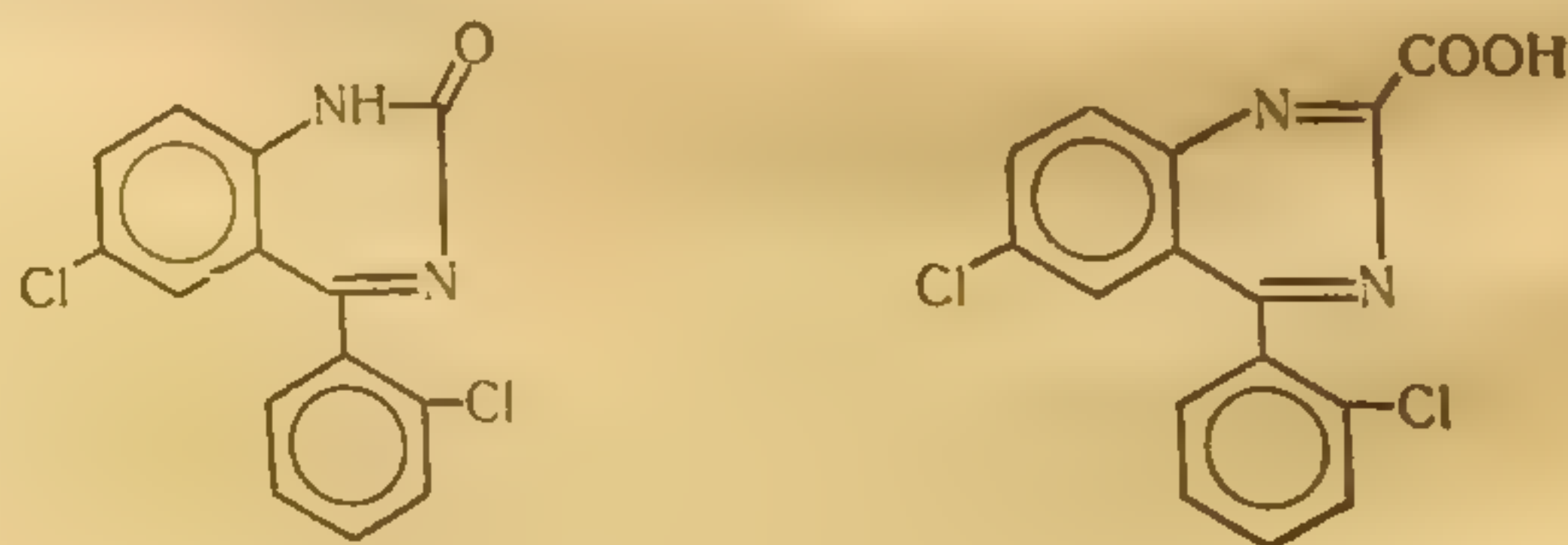
ЛОРАЗЕПАМ

Лоразепам (LVI) — один из новых транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда, обладающий седативным, снотворным и противосудорожным свойствами. Химическое строение [175], фармакология [176] и токсичность [177] препарата достаточно хорошо изучены. По химическому строению лоразепам близок к оксазепаму. Тем не менее наличие хлора в фенильном кольце во многом определяет его фармакологические свойства.

Методами масс-спектрометрии УФ-, ИК-спектроскопии и ЯМР установлены основные метаболиты лоразепама, образующиеся в организме человека и экспериментальных животных [178]:



В некоторых случаях [179, 180] среди метаболитов лоразепама могут быть 6-хлор-4-(о-хлор)фенилхиназолин и 6-хлор-4-(о-хлор)-фенилхиназолинкарбоновая кислота



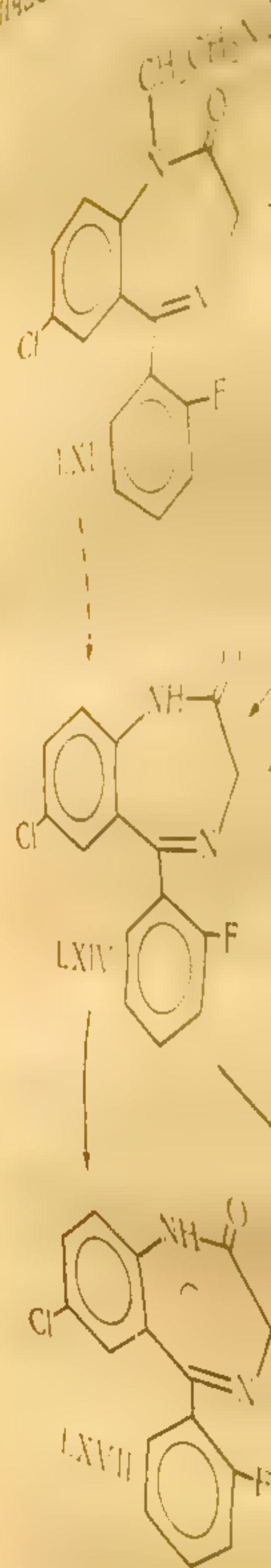
В моче человека, свиньи, собаки и кошки большинство метаболитов лоразепама представлены глюкуронконъюгатами. Лишь незначительная часть свободного препарата обнаружена в моче экспериментальных животных. У собак и крыс скорость трансформации лоразепама зависит от дозы вводимого препарата. Для всех изученных организмов половых различий в метаболизме лоразепама не обнаружено.

Выведение метаболитов лоразепама из организма человека, собаки, свиньи и кошки имеет много общих черт, однако имеются и некоторые различия. Так, метаболит LIV не обнаружен в моче человека, а метаболит LVII отсутствовал в моче кошек. Кроме того, в организме крыс образуются два дополнительных метаболита, отличающиеся от глюкуронконъюгатов. Трансформация лоразепама ярко выражена при низких концентрациях введенных доз препарата, что еще раз подтверждает представление о возможной перегрузке высокими дозами лекарства ферментов, осуществляющих обмен.

Детально изучено соотношение свободных и глюкуронконъюгированных метаболитов лоразепама в организме человека и кошек [179, 181, 182]. В частности, отмечается [181], что свободный и конъюгированный препараты через 1 ч после приема уже находились в плазме крови. Максимальный уровень вещества в крови наблюдался через 1—6 ч, а его глюкуронконъюгата — в промежутке между 4 и 12 ч. Около половины введенной дозы обычно экскретируется в мочу в течение 48—96 ч.

Особый интерес представляют исследования Шиллинга и сотрудников [179], изучавших возможность ферментных систем образовывать глюкуронконъюгаты лоразепама. В биохимии чужеродных соединений считается установленным тот факт, что в органах и тканях кошек отсутствует УДФ-глюкуронилтрансфераза, катализирующая конъюгацию гидроксильных производных чужеродных веществ [183, 184]. Однако все эти исследования относились в основном к соединениям, имеющим гидроксильную группу в ароматическом кольце. Лоразепам отличается от таких соединений, так как его гидроксильная группа не связана с ароматическим кольцом. Авторами [179] отмечено наличие значительных количеств глюкуронида лоразепама в моче и плазме кошек. Период полусуществования в плазме крови глюкуронконъюгата составлял 17 ч (для неизменного препарата 12 ч). В моче кошек количество свободного препарата было в два-три раза выше его конъюгата. Наличие кошек объясняется тем, что их органы и ткани содержат специфическую УДФ-глюкуронилтрансферазу, избирательно действующую на субстраты, содержащие гидроксильные группы ацетального, а не фенольного типа.

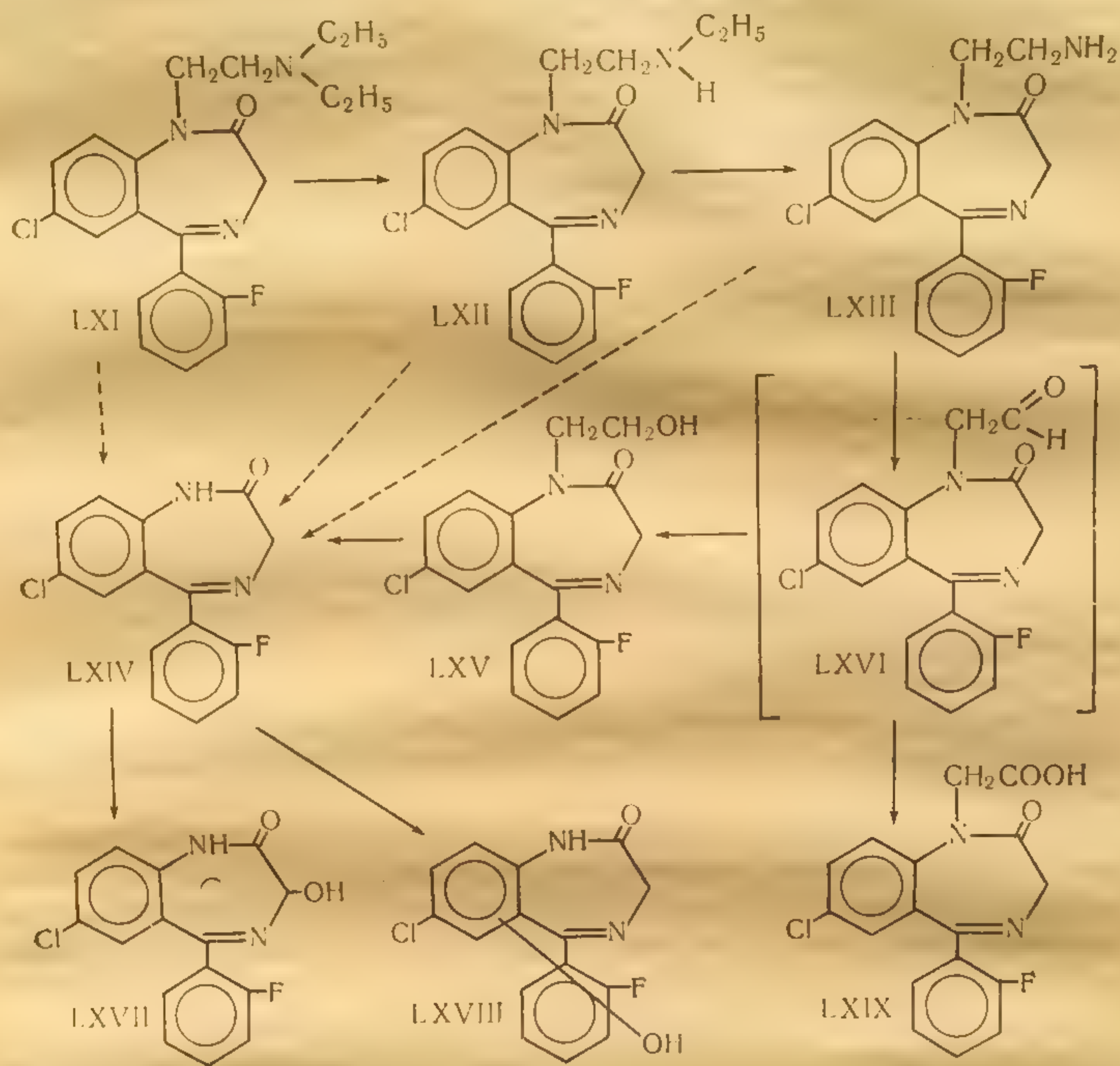
ФЛЮРАЗЕПАМ
Методы исследования в ра-
створах и в моче
LIV метаболит
LXVII метаболит
значит его метабо-



Сочетанием
в моче собак, лоразепама (40 мг/кг)
LXVII, а также
жидкие гидрокси-
ходились в кон-
в конъюгирован-
На гидрох-
ная оценка обр-
лось, что основ-
из кислой мочи
уксуснокислот-
ние метаб-

ФЛЮРАЗЕПАМ

Методы синтеза и фармакологическая активность флюразепама (LXI) описаны в работах [185—187]. Наличие в положении 1 бенздиазепаинового кольца диэтиламиноэтильного заместителя отличает его метаболизм от других производных 1,4-бенздиазепина:



Сочетанием ТСХ и масс-спектрометрии высокого разрешения в моче собак, которым регулярно вводили гидрохлорид флюразепама (40 мг/кг), обнаружены метаболиты LXII, LXIII, LXV и LXVII, а также метаболит LXVIII, у которого не установлено положение гидроксильной группы [188]. Все три оксипроизводные находились в конъюгированной, а метаболиты LXII и LXIII — как в конъюгированной, так и в свободной формах.

На гидрохлориде 5-¹⁴C-флюразепама проведена количественная оценка образовавшихся метаболитов в моче собак [189]. Оказалось, что основная часть радиоактивного материала экстрагируется из кислой мочи, что свидетельствует о наличии в больших количествах уксуснокислого метаболита (LXIX). Хроматографическое разделение метаболитов флюразепама подтвердило это предположение,

так как на его долю приходилось около 15% всего радиоактивного препарата. В то же время количество метаболитов LXV и LVII составляло менее 0,5% введенной дозы.

На основании полученных данных сделано заключение о том, что главный путь метаболизма флюразепама в организме собак — дезэтилирование и дезаминирование до альдегида, который затем окисляется в уксуснокислое производное. Однократное введение животным флюразепама не приводит к значительному восстановлению метаболита LXIX в соответствующий спирт (LXV). Происхождение дезалкилфлюразепама (LXIV) в организме собак пока не установлено. При непосредственном введении метаболита LXV в моче собак обнаруживаются большие количества дезалкилфлюразепама. Несколько позже [190] сделано предположение, что исходными соединениями для дезметилфлюразепама могут быть метаболиты LXII и LXIII. Однако опытным путем такое превращение до сих пор не подтверждено.

В опытах на крысах изучена экскреция флюразепама и его метаболитов в мочу и желчь [191]. В моче крыс обнаружены метаболиты LXII, LXIII и LXIX, а в желчи — метаболиты LXII, LXIII и LXI. В некоторых случаях авторы отмечали в больших количествах неидентифицированный метаболит, у которого отсутствовала кислая группа, но имелся фрагмент бенздиазепинового кольца и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -группа в положении 1. Этот метаболит хорошо растворим в воде.

Основным метаболитом флюразепама в организме человека является соединение LXV. Среди минорных производных отмечены LXII — LXIV [189, 192, 193].

Распределение флюразепама в организме экспериментальных животных и человека представлено в работах [189, 190, 194]. Период полусуществования флюразепама в плазме крови собак (5 мг/кг, пероральное введение) составляет 2,25 ч. Кроме флюразепама в плазме крови другие соединения не обнаружены. В этом отношении пероральное введение резко отличается от внутривенного, так как в первом случае в плазме крови отмечен дезалкилфлюразепам. Максимальное количество его в крови собак достигается через 1 ч после введения исходного препарата.

В плазме крови человека самая высокая концентрация флюразепама и его метаболитов LXIV, LXV наблюдается после однократного перорального введения препарата в дозе 50 мг. Соотношение количеств неизменного препарата к его метаболитам составляет 1 : 4. Период полусуществования метаболитов равен 1 ч. При длительном употреблении пациентами флюразепама картина поступления препарата и его метаболитов меняется. Так, концентрация флюразепама в крови пациентов, принимавших однократно (30 мг), составляла 10—22 нг/мл, а через две недели приема возросла до 49—142 нг/мл. Элиминация дезалкилфлюразепама в этот период уменьшалась, а период полусуществования метаболита возрос до 100 ч вместо 51 ч в норме [194].

БРОМАЗЕПАМ

Наряду с другими
звезда в клинической
[157, 196]. Метаболизм
репентальной дефекацией
предельных дефекаций
вм этапе бромазепама
(LXXI) и N-оксида (LXXII)
действием гидролитическим
но-2-бромбензонитрилом
ским гидроксилированием
ридина (LXXIII).

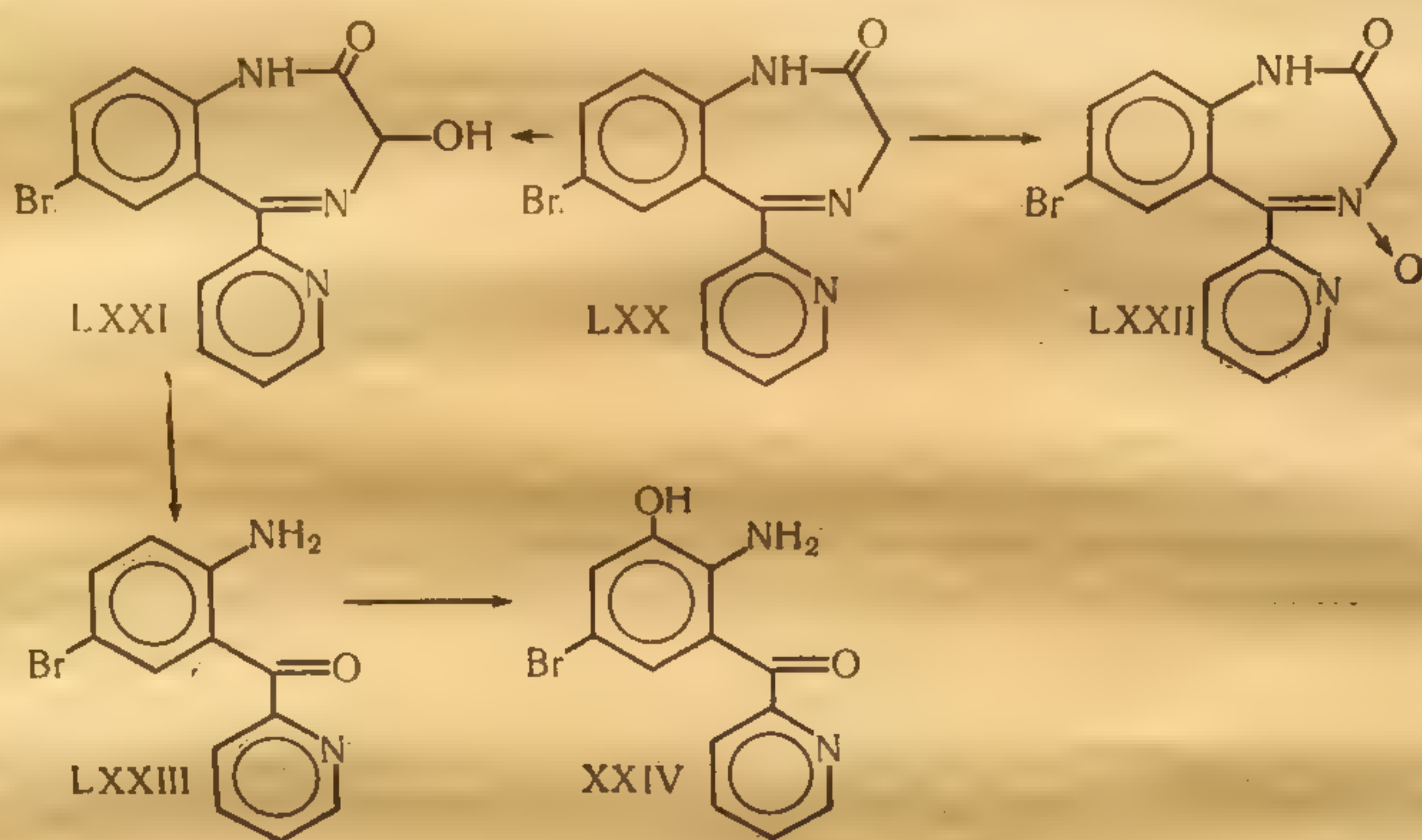


Превращение бромазепама в N-оксид в организме человека и животных. В организме человека бромазепам превращается с образованием N-оксида. В опытах на крысах и собаках не обнаружено превращения бромазепама в N-оксид. В организме человека бромазепам превращается с образованием N-оксида.

Флюразепам из места введения поступает не только в плазму крови, но и в другие органы и ткани. В частности, при пероральном и внутривенном введении препарата крысам значительные количества его обнаружены в печени, почках, легких, селезенке и жировой ткани [195].

БРОМАЗЕПАМ

Наряду с другими бенздиазепинами бромазепам (LXX) используется в клинической практике как противосудорожное средство [157, 196]. Метаболизм препарата в организме человека и экспериментальных животных включает последовательные стадии опосредованных действием монооксигеназ печени [197]. На первом этапе бромазепам трансформируется в 3-оксипроизводное (LXXI) и N-оксид (LXXII). В свою очередь метаболит LXXI под действием гидролитических ферментов расщепляется до 2-(2-амино-5-бромбензоил)пиридина (LXXIII) с последующим ароматическим гидроксилированием до 2-(2-амино-5-бром-3-оксибензоил)пиридина (LXXIV):



Превращение бромазепама в N-оксид представляет уникальный случай N-окисления 1,4-бенздиазепинов ферментами печени человека и животных. Этот тип превращения не характерен для других препаратов данного ряда.

В организме мышей около 36% введенного бромазепама экскретируется с мочой в виде свободного 3-оксипроизводного. На долю продуктов гидролиза приходится всего 2%; соединение LXXII в опытах не обнаружено. Основные метаболиты препарата у человека следующие: глюкуроиды LXXI и LXXIV. Трансформация бромазепама у собак осуществляется за счет C³-гидроксилирования с последующей конъюгацией (около 21% введенной дозы). Все остальные метаболиты имеются в моче животных в значительно

меньших количествах. Избыточное пероральное введение бромзепама животным приводит к значительному гидролизу исходного вещества и последующему ароматическому гидроксилированию. Через сутки у крыс, собак, морских свинок и кроликов соединение LXXIV выводится в количестве 35,1; 51,7; 31,5 и 56,6% введенной дозы бромзепама (50 мг/кг) соответственно.

В работе Савады и соавторов [197] выяснены пути образования и механизм окисления у различных видов животных метаболита LXXIV. В опытах *in vitro* они установили, что предшественником соединения LXXIV в общем обмене бромзепама является вещество LXXIII. Наибольшей гидроксилирующей активностью обладает постмитохондриальная фракция печени. Разделение ее на фракцию микросом и растворимую часть значительно уменьшает их активность. При объединении фракций активность восстанавливалась. Скорость ароматического гидроксилирования существенно зависит от кофакторов. В частности, никотинамид и $MgCl_2$ в больших количествах ингибирует реакцию. В течение 45 мин выход продукта гидроксилирования в инкубационной среде увеличивается прямо пропорционально. Гидроксилирование субстрата ингибируется SKF-525A, $HgCl_2$, $CuCl_2$ цитохромом *c* и CO, взятых в небольших концентрациях. Аскорбиновая кислота, цистеин, глутатион (по 0,2 ммоль/л) увеличивали активность гидроксилирующего комплекса на 20%.

Печеночные ферменты по сравнению с ферментами почек, кишечника, селезенки и легких обладают наибольшей активностью. Гидроксилирование ферментами печени соединения LXXIV обусловлено и видом экспериментальных животных (обезьяна > крыса > кролик).

В последнее время появилось сообщение [198], что бромзепам в организме крыс может также превращаться в метаболиты, содержащие метилтиогруппу в положении 6 пиридиньного ядра. Предполагается, что метилтиобромзепам образуется из исходного соединения первым. Метилсульфонилбромзепам и метилсульфинилбромзепам образуются путем неферментативного окисления метилтиобромзепама *in vivo*. Сумма этих трех метаболитов около 6% общей радиоактивности, выделяемой с мочой за сутки, или около 1% всей введенной дозы (80 мг/кг, внутрибрюшинно).

Противосудорожная активность бромзепама зависит от пути введения и продолжительности воздействия [207]. При внутривенном введении бромзепама (0,3 мг/кг) мышам за 1 мин — 6 ч до инъекции коразола (70 мг/кг) противосудорожное действие препарата снижается. При пероральном введении препарата наблюдается обратная картина. Противосудорожная активность 3-оксипроизводного в три — пять раз, а N-оксида — в 28 раз ниже исходного вещества. Соединения LXXIII и LXXIV практически не устраняют судорог, вызванных внутривенным введением коразола.

Бромзепам и его метаболиты равномерно распределяются в головном мозге, мышцах и крови мышей в интервале исследования

1 мин — 6 ч. Период полусуществования бромазепама в этих тканях составляет 18 мин, а для 3-оксипроизводного — 4,1 ч. Снятие судорог, вызванных коразолом, наблюдается при концентрации бромазепама в мозге животных 0,22, а 3-оксипроизводного — 0,18 мкг/г ткани.

Поступление бромазепама в кровь человека несколько отличается от явления, наблюдаемого в организме мышей [200]. После внутривенного введения препарата (6 мг) уровень его в крови пациентов быстро уменьшается. Период полувыведения при этом составляет 20,5 ч. Максимальное содержание его в плазме при пероральном введении достигается через 1—2 ч, что свидетельствует о быстром всасывании препарата из пищеварительного тракта. Фармакокинетическая картина бромазепама практически не меняется в условиях применения пациентами препарата в больших дозах (12 мг/кг) и при его хроническом употреблении [201]. В невысоких дозах бромазепам не увеличивает содержание белка, цитохрома Р-450, а также не повышает активность ферментов микросом печени. Увеличению компонентов гидроксилирующего комплекса микросом печени способствует токсические дозы бромазепама. В этих же дозах исходный препарат увеличивает спектральные изменения первого и второго типов цитохрома Р-450, причем «фенобарбитальный тип» спектральных изменений был несколько выше «метилхолантренового» [202].

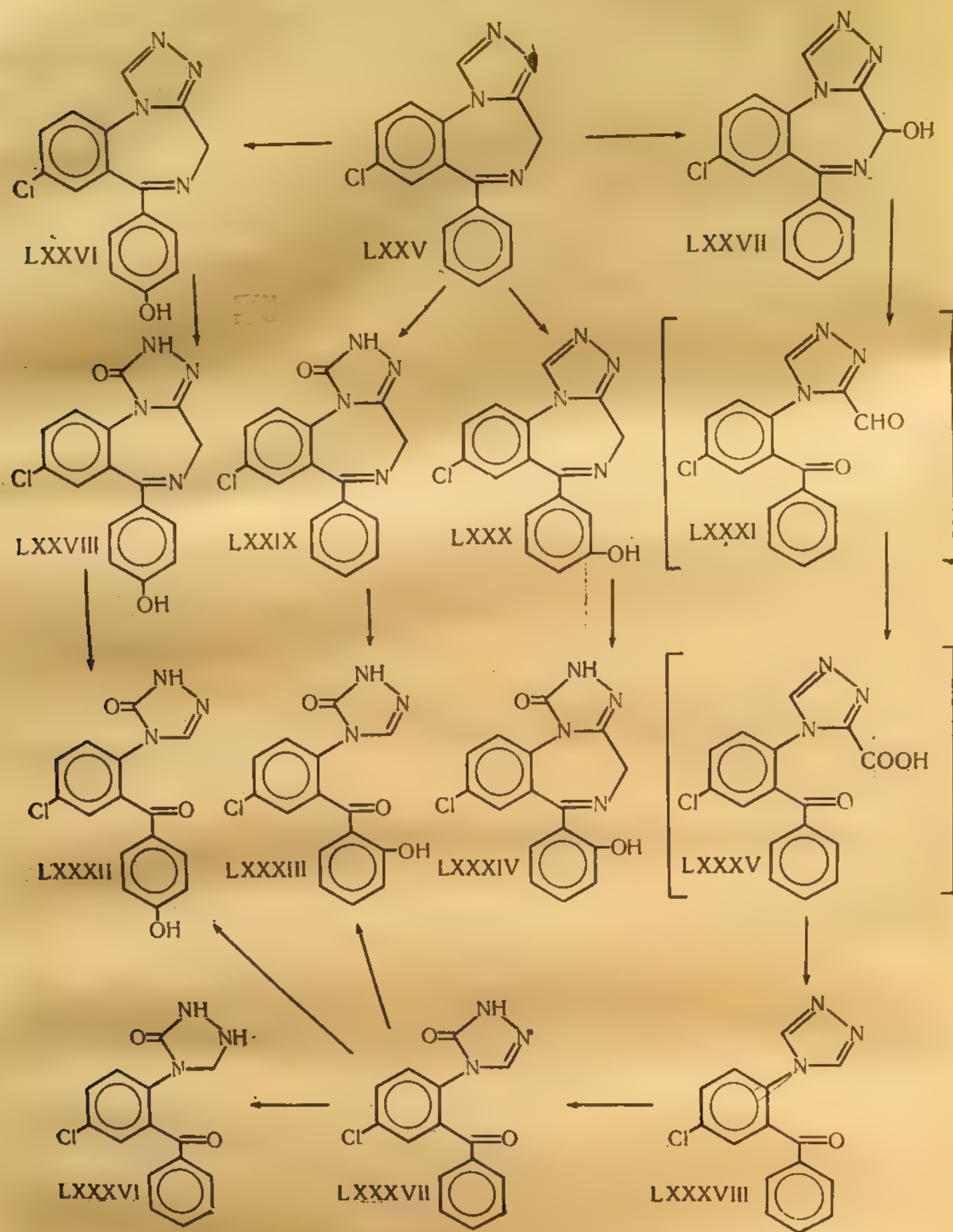
ТРИАЗОЛОБЕНЗДИАЗЕПИНЫ

Триазолобенздиазепины — относительно новый класс психотропных веществ. Основное отличие этих соединений от рассмотренных ранее заключается в том, что они в положении 1 и 2 бенздиазепинового кольца содержат пятичленное гетероциклическое кольцо. Многие представители этого класса обладают более высокой фармакологической активностью, чем диазепам [211, 212], например Д-40ТА (LXXV) (схема 12), которое рекомендовано в медицинскую практику [213—215]. Метаболизм и распределение препарата исследованы на крысах, мышах, морских свинках, кроликах и людях [216—221].

В организме крыс Д-40ТА гидроксилируется по фенильному, бенздиазепиновому и триазоловому кольцам. Предполагается, что соединение LXXVIII образуется из LXXVI и LXXIX. Такой путь превращения — доминирующий в организме крыс и во многом сходен с метаболизмом диазепама. С фармакологической точки зрения особого внимания заслуживает метаболит LXXIX, обнаруженный в плазме крови и головном мозге крыс [222]. Так как данный метаболит обладает ярко выраженной активностью, авторы [22] считают, что он принимает непосредственное участие в формировании фармакологического эффекта, вызванного введением Д-40ТА.

Метаболизм Д-40ТА в организме собак и других видов экспериментальных животных резко отличается. Он включает образова-

Схема 12



ние гидроксильных производных (LXXX, LXXXIV), а также метаболитов с открытым бензодиазепиновым кольцом (LXXXII, LXXXIII, LXXXV — LXXXVIII). При этом соединение LXXXVIII образуется от LXXVII через два промежуточных продукта LXXXI и LXXXV (см. схему 12). Дальнейшее превращение метаболита LXXXVIII осуществляется за счет окисления триазолового кольца и ароматического гидроксирования [221].

Ферментные системы органов и тканей человека трансформируют Д-40ТА до пяти метаболитов (LXXVI, LXXVII, LXXIX, LXXXVII и LXXXVIII). Присутствие в моче человека метаболитов LXXVII, LXXXVII и LXXXVIII также подтверждает предположение о возникновении двух последних из метаболита LXXVII через LXXXI и LXXXV. Кроме перечисленных метаболитов в моче человека обнаружены глюкурониды LXXIX и LXXXVII, что указывает на возможность существования этих веществ в таутомерной енольной форме. Поэтому енольный фрагмент триазолового кольца может конъюгировать с глюкуроновой или серной кислотами.

Максимальный уровень Д-40ТА в плазме крови крыс наблюдается через 30 мин с периодом полувыведения 60 мин. Метаболиты препарата достигают максимальной концентрации через 80 мин, а период полусуществования их составляет 280 мин [216]. После внутривенной инъекции крысам ^{14}C -Д-40ТА через 2, 4, 6 и 24 ч в желчь экскретируется 24, 43, 54 и 60 % радиоактивного материала. При повторном введении препарата количество выделившегося Д-40ТА и его метаболитов с мочой и их накопление в печени увеличиваются. В других органах и тканях крыс при хроническом введении препарата повышение количества радиоактивного материала не наблюдалось [220].

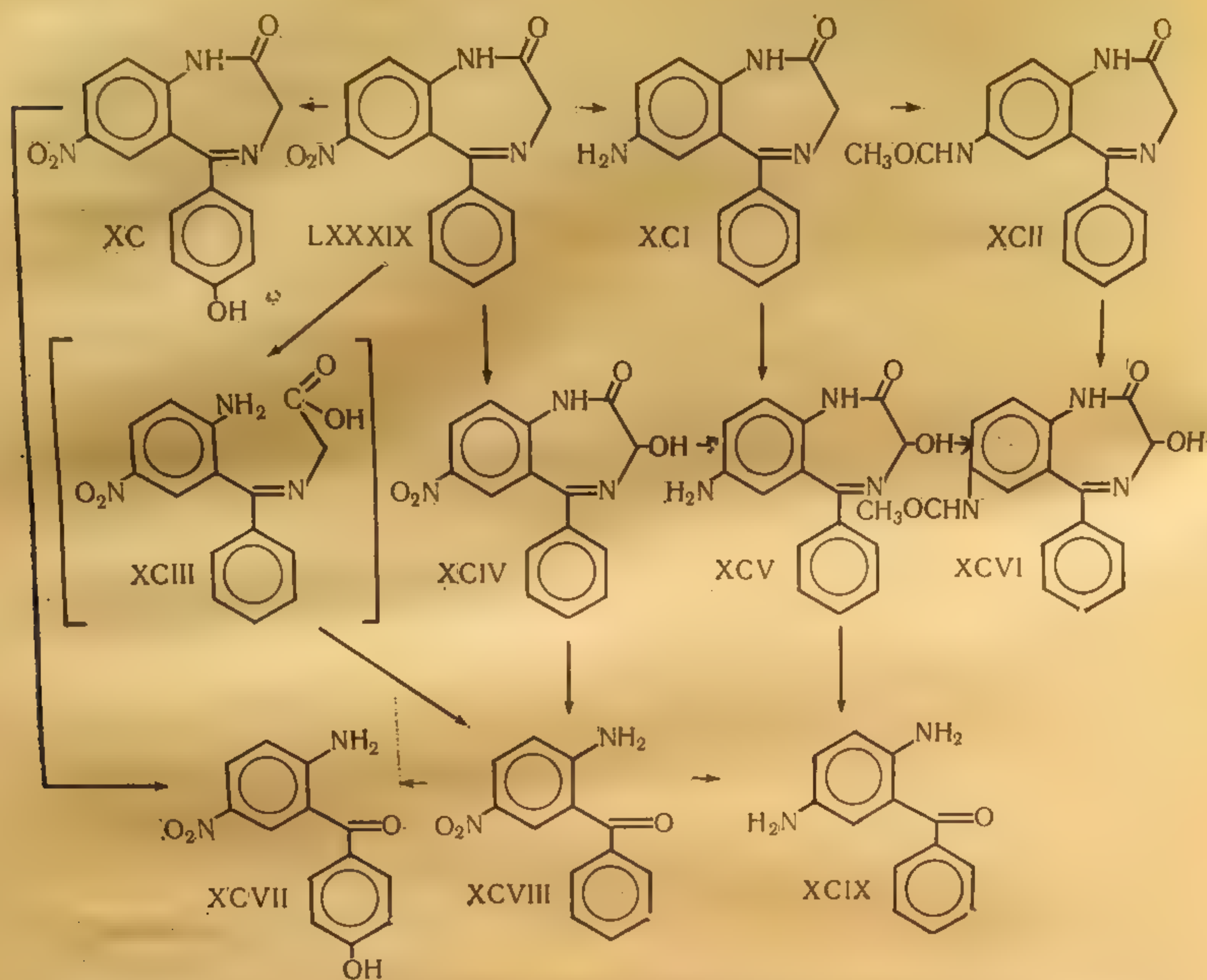
Учитывая специфику метаболизма триазолобенздиазепинов и возможность ферментативного N-деалкилирования в организме животных, Лати и Галл [217] предложили в качестве противосудорожных агентов N-алкиламинобензофеноны. После деалкилирования эти соединения превращаются в триазолобенздиазепины, которые и определяют фармакологическое действие.

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НИТРОГРУППУ В ПОЛОЖЕНИИ 7 БЕНЗДИАЗЕПИНОВОГО КОЛЬЦА

К препаратам данной группы относятся нитразепам, клонозепам и флюнитразепам. Нитразепам (LXXXIX) сочетает транквилизирующие свойства с отчетливо выраженным снотворным эффектом [224, 225]. Последнее определяется действием соединения на подкорковые образования мозга и уменьшением эмоциональной возбудимости и напряженности. Как снотворное нитразепам успешно применяется при нарушении сна различного происхождения и особенно при функционально-эмоциональных расстройствах. В связи с успокаивающим, снотворным и мышечно-расслабляющим действием препарат применяется в анестезиологической практике. Кроме того, он используется при лечении определенных форм эпилепсии у детей и взрослых.

Метаболизм нитразепама изучен рядом авторов [220—229] (схема 13). Метаболиты нитразепама обнаружены в моче экспериментальных животных и человека. Их выделение осуществлялось различными методами экстракции и хроматографического разделения. Структура метаболитов установлена методами масс-спектрометрии УФ-,

Схема 13



ИК-спектроскопии, ЯМР, цветными реакциями и встречным синтезом. Основные метаболиты нитразепама в организме крыс и человека — амин (XCI) и ацетамид (XCII), а минорные компоненты — оксипроизводные. Вторая фаза метаболизма нитразепама включает гидролиз оксипроизводных (XC, XCIV, XCV) и открытого лактама (XCIII) до соответствующих бензофенонов. Конечным метаболитом у человека является соединение XCIX, а у крысы — XCVII. Следует отметить, что не все оксипроизводные вступают в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой. Так, 3-оксипроизводные обнаружены в моче только в свободной форме, а соединения с ароматической гидроксильной группой — в конъюгированной. Метаболиты, содержащие аминогруппу (XCI, XCVII — XCIX), образуют N-глюкурониды, поэтому присутствуют в моче как в свободной, так и конъюгированной форме.

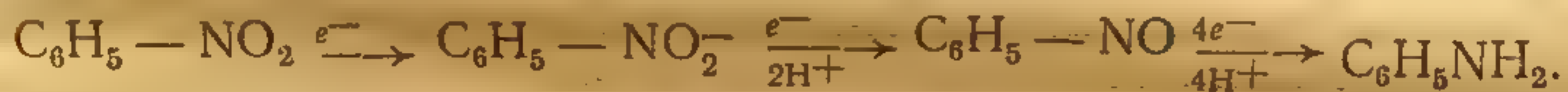
Процесс восстановления нитрогруппы ароматических соединений катализируется нитроредуктазами, которые локализованы преимущественно в постмитохондриальной фракции клеток печени, легких, почек, а также в пищеварительном тракте. Установлено, что активность этих ферментов зависит от многих факторов и в первую очередь от наличия НАДН₂ и НДФН₂, ингибируется кислородом и активируется флавиновыми коферментами. Данная ферментная система малоспецифична к субстрату и способна восстанавливать

ливать большинство соединений, имеющих нитрогруппу. Механизм восстановления чужеродных веществ нитроредуктазами окончательно не восстановлен. Одни авторы [225] считают, что восстанавливающая система — это флавопротеиды, где ФАД — простетическая группа. Такой вывод сделан на основании данных о повышении ферментативной активности при внесении в инкубационную среду рибофлавина, ФМН или ФАД. Предполагается, что ферменты микросом (НАДФН-цитохром с редуктаза или НАДН-цитохром в редуктаза) восстанавливают ФАД, который затем неферментативно восстанавливает чужеродные субстраты:



В дальнейшем было доказано участие в реакциях восстановления не только начального участка редокс-цепи микросом (флавопротеида), но и конечного цитохрома Р-450. Основанием для такого заключения послужили опыты работы [226—228], в которых установлено, что процесс восстановления нитросоединений нитроредуктазами ингибируется SKF-525А, СО и индуцируется фенобарбиталом и ДДТ. Отмечена также корреляция между концентрацией цитохрома Р-450 и нитроредуктазной активностью микросом печени [226].

Като и соавторы [229] считают, что в процессе восстановления шесть электронов транспортируются от пиридинового нуклеотида на нитробензольную часть, в результате чего образуется первичный амин:



В то же время Джиллейте [230] предположил, что начальная стадия восстановления связана с транспортом двух электронов и образованием в качестве первого промежуточного вещества нитрозосоединения, превращающегося затем в гидроксилламин и, наконец, в первичный амин:



Недостатком такой точки зрения является то, что флавины и цитохромы — доноры одного электрона, а нитросоединения образуются за счет транспорта двух электронов. По-видимому, при восстановлении нитросоединений происходит образование анионных радикалов. В частности, Мейсон [231] наблюдал характерный спектр нитробензольного анионного радикала при анаэробной инкубации нитробензола в среде, содержащей соответствующие электронодонорные кофакторы и микросомы или флавинсодержащую модельную систему. При действии кислорода свободные радикалы нельзя было определить вследствие их быстрого окисления.

Окись углерода ингибирует процесс восстановления л-нитробензойной кислоты, но не влияет на образование соответствующих дианионных радикалов, что указывает на отсутствие участия цитохрома Р-450 в этом радикальном процессе. Мейсон и Хольтцман [232] считают, что цитохром Р-450 вступает в реакцию на более поздней стадии и передает электроны промежуточным соединениям, образованным после анионных радикалов. Такими соединениями могут быть гидроксилламины. В этом отношении нитроредуктаза аналогична ксантиоксидазе, альдегидоксидазе и НАДФН-цитохром с редуктазе, которые восстанавливают субстраты через свободные радикалы до гидроксилламинов.

Амины в организме некоторых животных и человека подвергаются ацетилированию. Процесс биологического ацетилирования широко распространен в живой природе, и соединения, имеющие гидроксильные и сульфгидрильные группы, служат субстратами действия N-ацетилтрансфераз. Чужеродные вещества ацетируются только в случае наличия в их молекуле NH_2 -группы. Ими могут быть ароматические амины ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$), α -аминокислоты ($\text{RCH}(\text{COOH})\text{NH}_2$), гидразины (RNHNH_2) и сульфонамиды ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$).

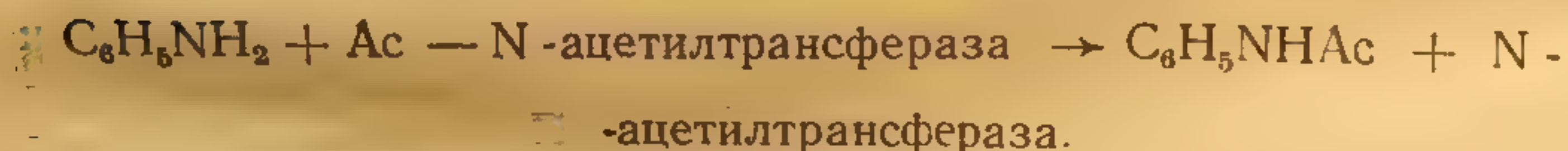
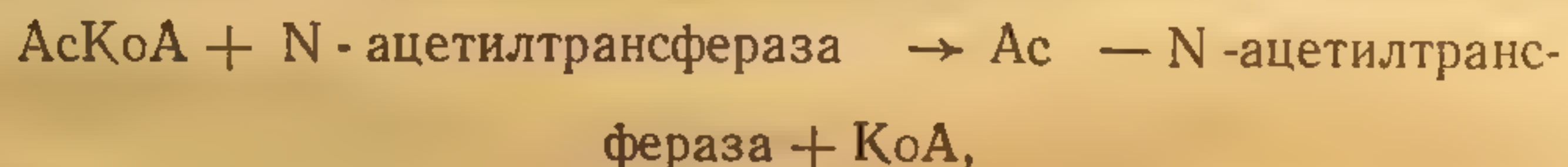
Ацетилирование аминов — многостадийный процесс, включающий следующие этапы:

образование ацетильной группы за счет синтеза пирувата и ацетоуксусной кислоты. Значительная роль здесь принадлежит субстратам окисления цикла трикарбоновых кислот;

синтез ацетил-КоА, который осуществляется посредством окислительного декарбоксилирования пирувата и катализируется мультиферментным комплексом пируватдегидрогеназой;

ацетилирование аминов N-ацетилтрансферазами. Эти ферменты можно отнести к ацетокиназам, так как они переносят ацетильную группу от ацетил-КоА к субстрату.

Изучение кинетических свойств N-ацетилтрансферазы на частично перфузируемой печени кролика показало, что реакция происходит по так называемому упорядоченному Биби механизму:



Лекарства ацетируются мономорфным и полиморфным путем. При мономорфном ацетилировании гистограмма распределения приобретает унимодальный характер. К таким лекарствам относятся ПАБК и ПАСК. Большинство же препаратов (изониазид, дапсон и сульфаниламиды) метаболизируются полиморфно. После их приема наблюдается би- и трехмодальный характер распределения.

При исследовании мочи людей, получивших 10 мг нитразепама, обнаружено, что испытуемых можно разделить на две группы: медленно и быстро ацетилирующих амин [233]. Генетический анализ большого числа людей, принимавших аналогичные препараты, дает основание считать, что реакция организма на них генетически обусловлена. Различия не наблюдаются лишь у одноййцевых близнецов. Предполагается, что группы, медленно и быстро ацетилирующие лекарства, являются самостоятельными фенотипами. Первый фенотип соответствует гомозиготе по рецессивному гену, а второй — либо гетерозиготному генотипу, содержащему рецессивный ген, либо гомозиготному, не имеющему такого гена [234]. Следовательно, метаболизм нитразепама находится под контролем генетического аппарата, с чем может быть связана его неодинаковая активность у различных людей.

Имеются сообщения о том, что в печени некоторых животных процессы ацетилирования чужеродных соединений и их деацетилирование обратимы и синтез в организме соответствующих соединений зависит от конкуренции между N-ацетилтрансферазами и деацетилазами [225]. Так, в печени собак отмечена высокая активность ароматической деацетилазы и незначительная N-ацетилтрансферазы, в то время как в печени кролика наоборот.

Все три группы ферментов (нитроредуктазы, N-ацетилтрансферазы и деацетилазы), катализирующие обмен нитразепама в клетках печени, работают одновременно, ускоряя последовательные цепи реакций, в которых продукт, полученный при участии первого фермента, оказывается в роли субстрата для следующего и так далее. Поэтому перечисленные ферменты можно отнести к мультиэнзимной системе, где они друг с другом не связаны и работают независимо. Однако молекулы субстратов характеризуются высокой скоростью диффузии и быстро находят дорогу от одного фермента к другому.

В этом плане нами исследовано взаимоотношение отдельных компонентов в мультиэнзимном комплексе печени мышей и белых крыс [235, 236]. Рассмотрена также роль пути введения мышам нитразепама в реализации процессов.

Показано, что в печени мышей при внутрибрюшинном, внутривенном и пероральном введениях нитразепама наблюдается присутствие только амина. Поэтому путь введения препарата не влияет на качественную сторону метаболизма. В то же время отмечена разница в содержании нитразепама и амина в печени, крови и головном мозге. Наиболее высокая концентрация исходного соединения в печени наблюдается через 15 мин после внутрибрюшинного введения препарата, а в условиях внутривенного и перорального — через 30 мин. Восстановление нитразепама при внутрибрюшинном введении происходит в первые минуты после введения, в то время как при других способах — через 15 мин. Сопоставление количества амина в печени мышей при различных способах введения нитразепама свидетельствует о том, что субстрат наиболее

интенсивно восстанавливается при внутрибрюшинной инъекции. Высокая концентрация нитразепама отмечена в крови при внутривенном введении, несколько ниже — при пероральном и внутрибрюшинном. В первом случае максимальное содержание исходного вещества достигается в начале исследования, а затем постепенно уменьшается, что связано с перераспределением вещества между органами и тканями мышей. Во втором и третьем случаях высокая концентрация нитразепама наблюдается через 15—30 мин. Аминопроизводное в крови животных поддерживается практически на одном уровне в интервале исследований 15—120 мин после внутрибрюшинного и 15—30 мин при других способах введения нитразепама.

Наличие значительных количеств амина в крови через 120 мин после перорального введения мышам нитразепама, очевидно, обусловлено участием в процессе восстановления нитросоединений микрофлоры кишечника и ферментов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [237, 238].

В печени мышей ацетамид не обнаружен, что указывает на отсутствие N-ацетилтрансферазы в этом органе. Внутрибрюшинное введение нитразепама белым крысам приводит не только к его восстановлению, но и к ацетилированию. Через 15 мин после введения препарата его максимальная концентрация наблюдается в печени и в два раза меньше в крови и мозге. В то же время содержание амина и ацетамида постоянно увеличивалось. Уменьшение содержания нитразепама и увеличение его метаболитов обусловлено интенсивным восстановлением и последующим ацетилированием. В крови и мозге крыс количество метаболитов достигает максимального значения в первые 15—30 мин и в конце исследования уменьшается. В работе [209] также отмечено максимальное накопление нитразепама через 15 мин после его внутривенного введения. Параллельно уменьшению нитразепама происходит увеличение его метаболитов [213]. Основная часть нитразепама (64%) выводится с желчью, следовательно, исходный препарат и его метаболиты вовлекаются во внутрипеченочную циркуляцию.

При пероральном введении крысам нитразепама через 30 мин он в больших количествах поступает в кровь. Количество препарата сохраняется в течение 1 ч, а затем уменьшается. Период полусуществования нитразепама составляет 90 мин [214].

Сравнение метаболизма, фармакокинетики и фармакологической активности нитразепама и его метаболитов позволяет заключить [209, 213, 235, 236], что препарат действует быстро, но кратковременно.

Изучение субклеточного распределения нитразепама в клетках печени, легких, сердца и головного мозга белых крыс показало [239] их преимущественную локализацию во фракциях клеток печени. Нитразепам равномерно распределяется в обломках клеток, растворимой фракции и несколько ниже — в митохондриях, микросомах и ядрах. Однако амин в больших количествах присутствует

в обломках клеток печени, растворимой и микросомальной фракциях. Последнее согласуется с данными [240, 241] о преимущественном восстановлении нитразепама в опытах *in vitro* растворимой и микросомальной фракциями.

На постмитохондриальной и микросомной фракциях установлено [240, 241], что реакция восстановления нитразепама нулевого порядка с $K_m = 2,3 \cdot 10^{-4}$ молей, $V_{\text{макс}} = 1,32 \cdot 10^{-5}$ моль/ч \times г печени. Процесс ингибируется SKF-525A и KCN. Аскорбиновая кислота, хлорпромазин, цистеин и ДДТ не эффективны. Значительных различий в значениях K_m и $V_{\text{макс}}$ у экспериментальных животных (морских свинок, кроликов, крыс) не наблюдалось, что указывает на близкое сродство нитразепама к нитроредуктазам млекопитающих.

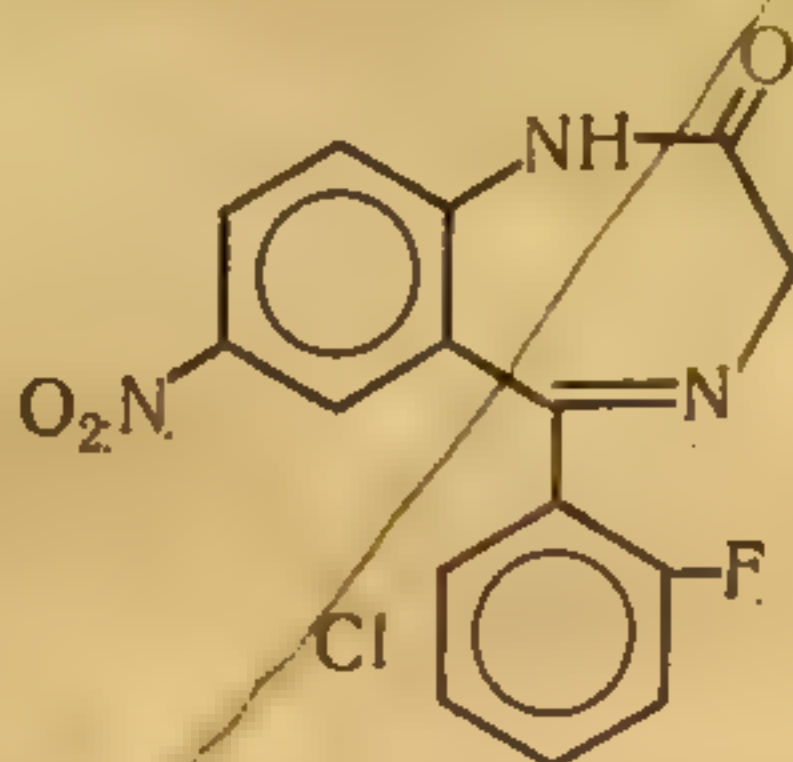
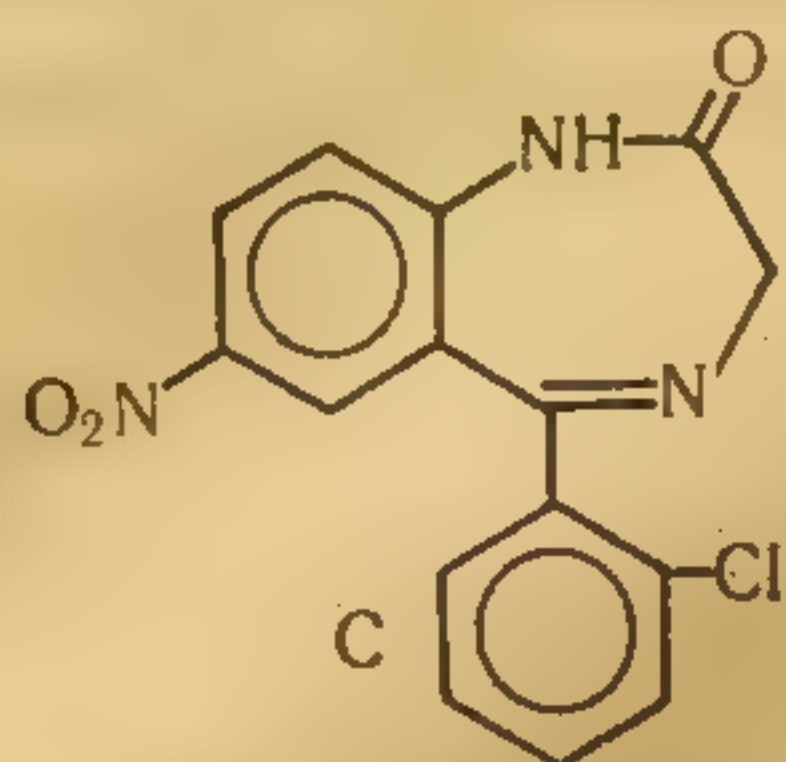
Как уже указывалось, ацетилирование первичных аминов в печени осуществляется в митохондриях с участием ацетил-КоА, поэтому значительная часть ацетамида находится в этой фракции. В то же время высокая его концентрация наблюдается в растворимой и микросомальной фракциях. Это объясняется тем, что ацетамид связывается с микросомами с последующим S^3 -гидроксилированием. Ацетилирование амина происходило также в опытах на перфузируемой печени крыс, морских свинок и кроликов, но отсутствовало в печени мышей [35].

Фракционирование клеток легких крыс показало [239], что амин практически равномерно распределен во всех фракциях. Максимальная концентрация ацетамида сосредоточена в растворимой и митохондриальной фракциях, где гетероциклические амины подвергаются действию ароматических N-ацетилтрансфераз. В клетках сердца нитразепам содержится в основном в обломках клеток и растворимой фракции, в то время как его метаболиты равномерно распределены во всех изучаемых органах. По-видимому, метаболиты нитразепама поступают в сердце из других органов и тканей, в которых возможны процессы восстановления и ацетилирования. Аналогично объясняется наличие амина в микросомах мозга.

Для определения возможности ферментных систем деацетилировать ацетамид его внутрибрюшинно вводили мышам и крысам [235]. Обнаружено, что экспериментальные животные способны деацетилировать ацетамид. Характерно, что в печени мышей исходное соединение превращается в амин в первые минуты после введения, а в организме крыс — через 15 мин. Интенсивность деацетилирования у мышей значительно выше, чем у крыс. Сопоставление данных содержания амина и ацетамида в тканях белых крыс свидетельствует о том, что в их организме процессы ацетилирования преобладают над деацетилированием.

Рассмотренные результаты показали сложность взаимоотношений отдельных ферментов в мультиэнзимном комплексе печени мышей и крыс, которые восстанавливают, ацетируют и деацетируют нитразепам и его метаболиты.

Клоназепам (C) и флунизепам (CI) отличаются от нит-



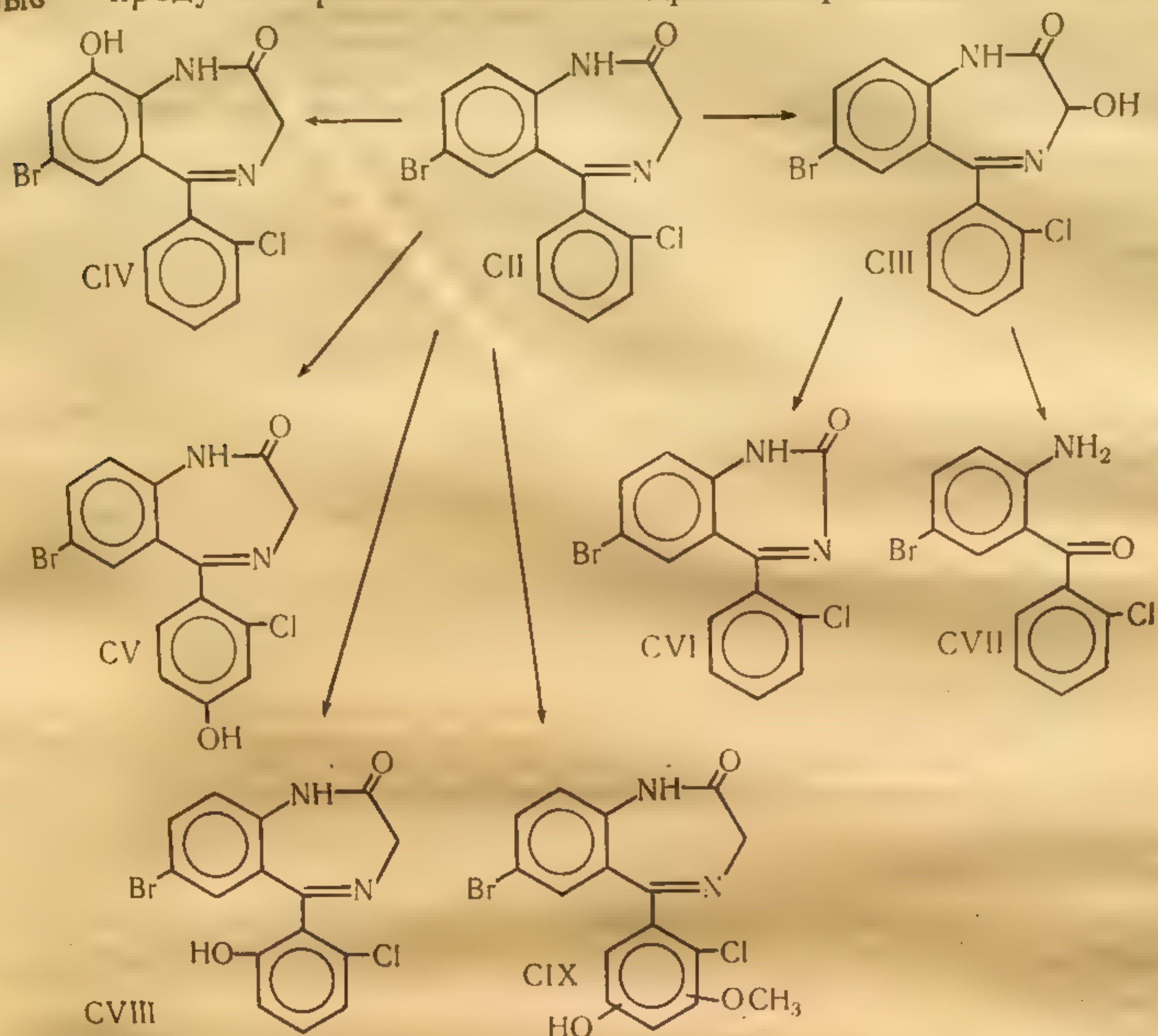
разепама наличием хлора и фтора в орто-положении фенильного кольца. Значительная часть информации о метаболизме и фармакокинетике клоназепама получена в экспериментах с радиоактивным препаратом. Изучение путей метаболизма в организме человека, крыс и собак указывает на сходство протекания процесса в случае клоназепама и нитразепама. Основными метаболитами клоназепама являются 7-амино- и 7-ацетамидные производные, соответствующие им 3-оксисоединения и продукты гидролиза — бензофеноны [242, 243]. Метаболизм клоназепама у человека и крыс отличается от такового у собак [242]. Так, у человека и крыс в моче обнаружены практически все перечисленные метаболиты, в то время как у собак только амин и 3-оксипроизводные клоназепама и его восстановленной формы. Период полусуществования препарата у здоровых людей при его пероральном введении составляет 22—38 ч, максимальное содержание радиоактивного материала достигается только через 10—20 ч. После внутривенного введения препарата уровень его концентрации понижается через 10 ч, что связано с перераспределением клоназепама в организме людей. Предполагается, что клоназепам и его метаболиты экскретируются с желчью, так как 26,6—30,3% введенной дозы обнаруживается в кале. После перорального приема клоназепама в дозе 1,5 мг через 22 ч с мочой выделяется 12—14, после 48 ч — 25—29, после 72 ч — 36—37 и через 7 дней — около 50% введенной дозы. В этот период выделение клоназепама почками прекращается. С мочой у взрослых людей выделяется 1—2% неизменного препарата, 40—50% свободных и около 30% конъюгированных метаболитов. В то же время отмечено присутствие 20—30% свободных, не экстрагируемых метаболитов. Фекалии не содержат исходный препарат, а среди метаболитов обнаружены амин, ацетамид и его 3-оксипроизводное.

Характер метаболизма флунизепам аналогичен нитразепаму и клоназепаму.

ФЕНАЗЕПАМ

В связи с внедрением в медицинскую практику первого отечественного транквилизатора 1,4-бенздиазепанового ряда — феназепама (CII) — мы изучили его метаболизм и фармакокинетiku. Методами УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и ЯМР установлены основные метаболиты феназепама в организме экспериментальных

животных. Для мышей основными метаболитами являются 3-окси-производное (CIII), а также соединения CVI и CVII, для крыс — продукты ароматического гидроксирования.



С целью изучения фармакокинетики препарата мы синтезировали ^{14}C -феназепам и его потенциальные метаболиты [244]. В первой серии опытов мы сопоставили общее содержание феназепама и его метаболитов в определенные интервалы времени в организме белых крыс, которым однократно и длительно вводился препарат. Для этого животные были разделены на две группы. Животным первой группы ^{14}C -феназепам вводили однократно, животным второй группы в течение 15 суток ежедневно вводили феназепам, а затем однократно его меченый аналог. Во всех случаях вещества вводили внутривенно в виде твиновой эмульсии в дозе 14 мг/кг.

Образцы различных органов и тканей исследовали через 15, 30, 60, 180 мин, 12 и 24 ч. Содержание радиоактивного материала в биологических пробах определяли на жидкостном сцинтилляционном фотометре SL-30 (Франция).

Определение радиоактивной метки в организме белых крыс, которым однократно вводили ^{14}C -феназепам, показало (табл. 16), что через 15 мин наблюдается высокий уровень содержания препарата в печени и низкий практически во всех остальных органах и тканях. Через 30 мин картина несколько меняется.

Таблица 16. Содержание ^{14}C -феназепама ($\text{С} \cdot 10^3$, имп·мин·мл или г) в органах и тканях белых крыс ($n = 6 \div 12$) при однократном введении им препарата в дозе 14 мг/кг ($M \pm m$)

Орган или ткань	Время после введения препарата		
	15 мин	30 мин	60 мин
Плазма	$2,7 \pm 0,4$	$34 \pm 2,4$	$21,0 \pm 0,6$
Мозг	$3,4 \pm 0,9$	$28 \pm 2,0$	$21,0 \pm 0,9$
Печень	$17,2 \pm 3,7$	$287 \pm 15,6$	$200,0 \pm 11,6$
Почки	$4,8 \pm 0,5$	$105 \pm 4,7$	$70,0 \pm 3,7$
Легкие	$3,7 \pm 0,8$	$37 \pm 3,7$	$29,0 \pm 1,1$
Надпочечники	$3,09 \pm 0,5$	$34 \pm 3,7$	$28,2 \pm 2,0$
Сердце	$4,0 \pm 0,3$	$50 \pm 4,3$	$33,0 \pm 1,8$
Селезенка	$2,3 \pm 0,3$	$41 \pm 4,5$	$24,0 \pm 1,4$
Вилочковая железа	$2,7 \pm 0,1$	$26 \pm 2,7$	$23,0 \pm 2,0$
Лимфатические узлы	$3,1 \pm 0,2$	$22 \pm 3,3$	$22,0 \pm 2,0$
Мышцы	$3,1 \pm 0,2$	$19 \pm 1,2$	$23,0 \pm 1,8$
Жир	$4,0 \pm 0,3$	$100 \pm 4,4$	$52,0 \pm 2,4$

Продолжение табл. 16

Орган или ткань	Время после введения препарата		
	180 мин	12 ч	24 ч
Плазма	$6,3 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,34$
Мозг	$3,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,03$
Печень	$58,0 \pm 1,6$	$62,4 \pm 4,7$	$16,5 \pm 1,4$
Почки	$34,1 \pm 2,7$	$20,5 \pm 1,4$	$9,1 \pm 1,4$
Легкие	$5,2 \pm 1,3$	$4,6 \pm 0,63$	$3,2 \pm 0,97$
Надпочечники	$4,6 \pm 1,5$	$3,5 \pm 0,37$	$1,5 \pm 0,4$
Сердце	$6,0 \pm 1,4$	$4,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 1,1$
Селезенка	$7,0 \pm 0,8$	—	$2,6 \pm 0,6$
Вилочковая железа	$6,6 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,2$	—
Лимфатические узлы	$3,8 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
Мышцы	$4,5 \pm 0,6$	$3,4 \pm 1,24$	$3,4 \pm 1,1$
Жир	$19,0 \pm 4,5$	$8,1 \pm 1,2$	$3,9 \pm 0,3$

Содержание радиоактивности печени остается самой высокой, а лимфатических узлов и мышц находится на низком уровне. В то же время в почках и жировой ткани количество феназепама в два с половиной раза меньше, чем в печени. Остальные органы и ткани занимают промежуточное положение между почками и мышцами.

В дальнейшем (через 60—180 мин, 12—24 ч) отмеченная закономерность сохраняется только для печени, почек и жировой ткани. Содержание радиоактивного материала в других органах и тканях выравнивается. Максимальное содержание радиоактивного материала для большинства органов и тканей достигается через 30 мин после введения феназепама. Соотношение содержания радиоактивного материала в системе плазма — мозг за время 15—60 мин находится на одном уровне и практически равно единице. Позже оно увеличивается до 1,5—3,0. По-видимому, этим мож-

но объяснить тот факт, что многие 1,4-бенздиазепины проявляют свою максимальную фармакологическую активность по большинству тестов через 30—60 мин. При сопоставлении данных распределения феназепама и хлордиазепоксида в организме белых крыс [9, 18] можно отметить существенную разницу. Содержание хлордиазепоксида достигает максимального уровня в интервале 60—140 мин. В отличие от феназепама значительные количества хлордиазепоксида накапливаются в селезенке, а не в жировой ткани.

Таблица 17. Содержание ^{14}C -феназепама ($\text{C} \cdot 10^3$; имп·мин·мл или г) в органах и тканях белых крыс ($n = 6$) после 15-дневного введения им препарата ($M \pm m$)

Орган или ткань	Время после введения меченого препарата			
	30 мин	180 мин	12 ч	24 ч
Плазма	$23 \pm 2,8$	$7,7 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,2$
Мозг	$29 \pm 6,5$	$8,1 \pm 1,3$	$3,6 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,02$
Печень	$249 \pm 3,2$	$63,1 \pm 5,0$	$27,8 \pm 4,9$	$17,6 \pm 1,5$
Почки	$82 \pm 9,1$	$42,2 \pm 3,1$	$21,9 \pm 5,4$	$12,2 \pm 0,6$
Легкие	$43 \pm 8,4$	$10,1 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,4$	$1,4 \pm 0,3$
Надпочечники	$30 \pm 5,9$	$8,6 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$	—
Сердце	$45 \pm 9,1$	$13,3 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,4$	—
Селезенка	$28 \pm 8,0$	$8,7 \pm 1,7$	$3,8 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,1$
Вилочковая железа	$24 \pm 5,1$	$9,1 \pm 1,0$	$4,1 \pm 0,6$	—
Лимфатические узлы	$26 \pm 5,6$	$6,1 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,5$	—
Мышцы	$14 \pm 2,9$	$5,0 \pm 1,4$	$3,1 \pm 0,7$	—
Жир	$81 \pm 2,8$	$17,2 \pm 0,5$	$11,6 \pm 2,8$	—

Феназепам в организме белых крыс распределяется аналогично оксазепаму [174], диазепаму [28] и медазепаму [158]. Однако для диазепама и медазепама характерно значительное накопление в жировой ткани.

При длительном введении экспериментальным животным феназепама общая картина распределения его меченого аналога не меняется (табл. 17). Отмечено, что содержание радиоактивного материала в плазме, почках и селезенке белых крыс, которым длительно вводили феназепам, через 30 мин уменьшилось, а в мозге, легких и сердце через 180 мин увеличилось.

Изучение зависимости уменьшения содержания ^{14}C -феназепама в органах и тканях крыс от времени показало (см. табл. 16, 17), что элиминация радиоактивности является биэкспоненциальным процессом, состоящим из быстрой и медленной фаз, причем период полувыведения препарата в медленной фазе для большинства органов и тканей, кроме мозга, как при однократном, так и многократном введении составляет 12 ч. Наиболее быстро от меченого препарата освобождается головной мозг, для которого период полувыведения в медленной фазе составляет 5 ч. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при длительном введении феназепама его распределение в организме белых крыс практически не меняется.

Во второй серии опытов мы изучили процессы выведения феназепама и его некоторых метаболитов с калом и мочой у белых крыс при однократном и многократном введении им исходного соединения [245].

Количественное определение радиоактивности соответствующего материала на каждом этапе показало (табл. 18), что основная его часть находится в остаточной не экстрагируемой хлороформом фракции. Метаболиты, находящиеся в этой фракции, выводятся за 24 ч

Таблица 18. Общее содержание ^{14}C -феназепама и его метаболитов, содержание отдельных групп метаболитов (% введенной дозы препарата) в кале и моче белых крыс при различных сроках введения им исходного соединения

Время, ч	Пути выделения	Однократное введение			
		Общая радиоактивность	Свободные метаболиты	Глюкурониды	Остаточная радиоактивность
0—12	С калом	$6,84 \pm 1,38$	$1,05 \pm 0,22$	$0,15 \pm 0,01$	$4,31 \pm 1,08$
0—12	С мочой	$20,10 \pm 2,51$	$3,36 \pm 0,61$	$5,45 \pm 0,72$	$6,47 \pm 0,35$
12—24	С калом	$7,92 \pm 0,46$	$0,75 \pm 0,08$	$0,12 \pm 0,01$	$4,39 \pm 0,49$
12—24	С мочой	$7,34 \pm 1,61$	$1,51 \pm 0,25$	$3,92 \pm 0,49$	$2,51 \pm 0,19$
0—24	С калом	$14,76 \pm 1,45$	$1,79 \pm 0,24$	$0,27 \pm 0,02$	$8,69 \pm 1,19$
0—24	С мочой	$27,44 \pm 2,97$	$4,87 \pm 0,66$	$9,35 \pm 0,87$	$8,98 \pm 0,40$

Продолжение табл. 18

Время, ч	Пути выделения	Многократное введение			
		Общая радиоактивность	Свободные метаболиты	Глюкурониды	Остаточная радиоактивность
0—12	С калом	$6,90 \pm 1,61$	$2,28 \pm 0,67$	$0,18 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,93$
0—12	С мочой	$17,09 \pm 1,71$	$3,18 \pm 0,97$	$2,01 \pm 0,31$	$9,06 \pm 1,16$
12—24	С калом	$5,87 \pm 2,41$	$2,43 \pm 1,05$	$0,22 \pm 0,10$	$3,22 \pm 1,25$
12—24	С мочой	$8,64 \pm 1,32$	$2,41 \pm 0,66$	$1,00 \pm 0,09$	$5,12 \pm 1,03$
0—24	С калом	$12,78 \pm 2,89$	$4,71 \pm 1,25$	$0,40 \pm 0,12$	$7,66 \pm 1,56$
0—24	С мочой	$25,73 \pm 2,16$	$5,59 \pm 1,17$	$3,01 \pm 0,33$	$14,18 \pm 1,55$

■ одинаковых количествах с калом и мочой у крыс, которым однократно вводили ^{14}C -феназепам. Если рассматривать эти процессы как двухстадийные, то можно обнаружить, что количество радиоактивного материала, находящегося в кале, одинаково в первые и вторые 12 ч исследования. Однако большая часть радиоактивного материала выводится с мочой в первые 12 ч. Следует также отметить, что процесс выделения остаточного радиоактивного материала во многом напоминает картину выделения из организмов животных всего радиоактивного материала.

Общее количество экстрагируемых хлороформом (свободных) метаболитов и глюкуронидов в большей степени выводится из организма крыс с мочой в первые 12 ч. Тем не менее с калом выделяется

больше экстрагируемых хлороформом метаболитов, а с мочой — глюкуронидов.

Сопоставляя данные экскреции феназепама и его метаболитов при однократном и многократном введении животным феназепама, можно заметить (см. табл. 18), что во многих случаях рассматриваемые процессы идентичны. В этих опытах обращает на себя внимание повышение содержания свободных метаболитов и уменьшение коли-

Таблица 19. Содержание свободных метаболитов феназепама (% введенной дозы препарата), находящихся в хлороформной фракции кала и мочи крыс, которым однократно и многократно вводилось исходное соединение

Время, ч	Пути выделения	Однократное введение			
		CII	CIII	CIV	CVIII + CIX
0—12	С калом	$0,07 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,03$
0—12	С мочой	$0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,008$	$1,44 \pm 0,30$	$0,98 \pm 0,15$
12—24	С калом	$0,03 \pm 0,007$	$0,04 \pm 0,007$	$0,40 \pm 0,07$	$0,11 \pm 0,02$
12—24	С мочой	$0,01 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$0,78 \pm 0,12$	$0,14 \pm 0,02$
0—24	С калом	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,09$	$0,25 \pm 0,04$
0—24	С мочой	$0,07 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,008$	$2,22 \pm 0,32$	$1,12 \pm 0,15$

Продолжение табл. 19

Время, ч	Пути выделения	Многократное введение			
		CII	CIII	CIV	CVIII + CIX
0—12	С калом	$0,13 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,26$	$0,27 \pm 0,08$
0—12	С мочой	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,22$	$0,54 \pm 0,10$
12—24	С калом	$0,11 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,40$	$0,35 \pm 0,14$
12—24	С мочой	$0,06 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,06$
0—24	С калом	$0,23 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,09$	$1,92 \pm 0,23$	$0,65 \pm 0,16$
0—24	С мочой	$1,39 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	$2,21 \pm 0,22$	$0,91 \pm 0,12$

чества выведенных глюкуронидов у крыс, которым длительное время вводили феназепам. Отмечено также некоторое временное перераспределение в экскреции остаточного радиоактивного материала.

Количество свободных метаболитов, выделившихся с калом и мочой крыс, представлено в табл. 19, из которой видно, что основная часть радиоактивного материала приходится на метаболиты CIV и CVIII + CIX. Выделение этих метаболитов происходит в большей степени с мочой в первые 12 ч исследования. Количество выделившихся феназепама и его 3-оксипроизводного практически одинаково.

Для крыс, получавших феназепам длительное время, общая картина выделения свободных метаболитов такая же, как и для животных, которым препарат вводили однократно. Однако сравнение количеств метаболитов феназепама, экстрагирующихся с калом

и мочой, у двух групп животных (см. табл. 19) свидетельствует о неравномерности этих процессов. Так, с калом у животных, получавших длительное время феназепам, в два-три раза больше выделялись метаболиты CIV и CVIII + CIX, в то время как в моче их количества оставались прежними.

Во второй группе животных (хроническое введение) феназепам и 3-оксипроизводное в больших количествах выделялись как с мо-

Таблица 20. Содержание глюкуронидов (% введенной дозы препарата) в кале и моче крыс, однократно и многократно получавших феназепам

Время, ч	Пути выделения	Однократное введение		
		CIII	CIV	CVIII + CIX
0—12	С калом	0,016±0,002	0,099±0,015	0,039±0,008
0—12	С мочой	0,170±0,030	3,210±0,401	0,924±0,126
12—24	С калом	0,012±0,003	0,051±0,008	0,024±0,039
12—24	С мочой	0,061±0,009	2,080±0,360	0,310±0,050
0—24	С калом	0,029±0,051	0,150±0,020	0,062±0,009
0—24	С мочой	0,231±0,031	5,290±0,540	1,230±0,130

Продолжение табл. 20

Время, ч	Пути выделения	Многократное введение		
		CIII	CIV	CVIII + CIX
0—12	С калом	0,035±0,014	0,235±0,064	0,136±0,061
0—12	С мочой	0,106±0,029	0,914±0,219	0,278±0,023
12—24	С калом	0,030±0,012	0,238±0,164	0,029±0,009
12—24	С мочой	0,103±0,018	0,476±0,062	0,242±0,057
0—24	С калом	0,065±0,019	0,473±0,176	0,165±0,062
0—24	С мочой	0,209±0,034	1,390±0,230	0,520±0,062

чой, так и с калом. При хроматографическом анализе хлороформных экстрактов водных фаз мочи и кала, инкубированных с β-глюкуронидазой, установлена их неоднородность. Оказалось, что в моче и кале крыс содержится по меньшей мере три глюкуронида. Сопоставление физико-химических характеристик этих соединений, значений R_f и их окраски в УФ-свете с аналогичными показателями свободных метаболитов феназепама позволило заключить, что они являются глюкуронидами метаболитов CIII, CIV, CVIII и CIX. Как при однократном, так и при многократном введении крысам феназепама по количеству выделившихся глюкуронидов обоими путями их можно расположить в следующий ряд: CIV > CVIII + CIX > CIII (табл. 20). Во все сроки исследования содержание глюкуронидов CIV и CVIII + CIX в моче крыс, которым однократно вводили препарат, достоверно превышает уровень их у животных, получавших феназепам многократно.

Результаты исследования оказались неожиданными, так как в большинстве случаев длительное введение нейротропных средств приводит к индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы, определяющей количество выведенных глюкуронидов. На основании полученных данных можно сделать два предположения, объясняющие эти явления. Во-первых, вероятно длительное введение феназепама приводит к ингибированию промежуточных реакций на пути образования УДФ-глюкуроновой кислоты либо угнетает активность УДФ-глюкуронилтрансферазы. Во-вторых, при длительном введении феназепама могут активироваться некоторые другие ферментные си-

Таблица 21. Количество выведенного ^{14}C -феназепама и его метаболитов (% введенной дозы) из организма белых крыс ($n = 5$)

Путь выведения	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч	120 ч
Однократное введение препарата						
С мочой	$21,0 \pm 3,4$	$30,5 \pm 4,0$	$40,2 \pm 5,0$	$43,6 \pm 5,1$	—	$46,5 \pm 5,1$
С калом		$16,2 \pm 2,4$	$25,6 \pm 2,4$	$28,6 \pm 2,3$	—	$29,7 \pm 2,2$
Общее		$46,7 \pm 5,0$	$65,7 \pm 4,1$	$72,2 \pm 4,2$	—	$76,1 \pm 4,6$
Предварительное введение препарата в течение 15 суток						
С мочой	$15,1 \pm 2,0$	$23,6 \pm 3,3$	$27,8 \pm 2,7$	$31,1 \pm 3,2$	$33,0 \pm 3,4$	$34,2 \pm 3,4$
С калом	$9,0 \pm 4,3$	$22,0 \pm 5,0$	$36,1 \pm 1,5$	$40,0 \pm 0,5$	$41,9 \pm 0,5$	$42,7 \pm 0,2$
Общее	$24,1 \pm 6,2$	$45,6 \pm 6,7$	$64,0 \pm 4,4$	$71,2 \pm 3,3$	$75,0 \pm 3,3$	$76,9 \pm 3,4$

стемы, обеспечивающие процессы синтеза оксипроизводных метаболитов феназепама с природными соединениями. Последнее, очевидно, может иметь место, так как при длительном введении препарата в моче животных значительно возрастает количество водорастворимых метаболитов, т. е. водорастворимая радиоактивная фракция (см. табл. 18).

Для установления фармакокинетических параметров экскреции феназепама нами исследовались образцы мочи, которые отбирались через 12, 24, 48, 72 и 120 ч, и кала (24, 48, 72 и 120 ч) после введения крысам радиоактивного препарата в дозе 14 мг/кг. Результаты обрабатывались с помощью методов скорости, сигма-минус и Мансгелдорфа.

Данные табл. 21 свидетельствуют о том, что за 15 суток после внутрибрюшинного введения ^{14}C -феназепама экспериментальным животным обеих групп около 77% всех радиоактивных материалов выводится с мочой и калом. На основании расчетных данных установлено, что выведение всех радиоактивных материалов из организма экспериментальных животных описывается уравнением первого порядка

$$B_t = B_{\infty} (1 - e^{-kt}),$$

где B_t — количество радиоактивного материала, выделившегося из организма к моменту t ; B_{∞} — количество радиоактивного

материала, выделившегося из организма при бесконечной экспозиции; k — константа выведения.

При сопоставлении скорости выведения препарата из организма белых крыс при его однократном и длительном введении отмечено, что в обоих случаях процессы идентичны. Метод скорости определения параметров выделения имеет ряд неудобств, так как $T_{0,5}$ меньше интервала взятия проб мочи и кала (табл. 22), что неизбежно ведет к ошибке (в сторону увеличения) при определении k . Метод сигма-минус также приводит к последовательному наложению ошибки

Таблица 22. Кинетические параметры выведения ^{14}C -феназепама и его метаболитов из организма белых крыс

Путь выведения	$T_{0,5}, \text{ ч}$	$k_{\text{ч}}^{-1}$	$B, \%$
При однократном введении препарата			
С мочой	17	0,040	47
С калом	22	0,032	31
Общее	19	0,037	78
При длительном введении препарата			
С мочой «быстрая фаза»	9	0,077	29
С мочой «медленная фаза»	38	0,018	17
С калом	18	0,038	45
Общее	19	0,036	78

при аналитическом определении k , так как предполагается, что $B_{120} = B_{\infty}$. Данные ограничения не распространяются на метод Мансгелддорфа при определении непосредственно B_{∞} (построение графика с координатами $B_t, B_{t+\Delta t}$). Принимая Δt равным 24 и 48 ч, мы определили для обеих групп животных $B_{\infty} = 78\%$ введенной дозы. Константу выделения находили из уравнения

$$k = \frac{2,303}{t} \left(\frac{B_{\infty}}{B - B_t} \right).$$

Скорость выведения всего радиоактивного материала отдельно с мочой и калом различается для групп животных, которым однократно и длительно вводился феназепам. Так, при однократном введении весь радиоактивный материал выделяется из организма крыс преимущественно с мочой, в то время как при длительном — с калом (см. табл. 21). Вероятно, такое изменение экскреции феназепама и его метаболитов является результатом интенсификации их выделения с желчью.

Выделение радиоактивного материала как с мочой, так и с калом в группе животных, которым однократно вводили ^{14}C -феназепам, происходило экспоненциально во всем исследованном интервале (см. табл. 22). В группе животных, которым предварительно вводили препарат, выделение радиоактивного материала с мочой имеет биоэкспоненциальный характер. Выделение радиоактивного материала с калом сохраняет экспоненциальный характер в течение

24—120°С. Определение V_{∞} кала, а также быстрой и медленной фаз выделения радиоактивного материала с мочой в предположении, что выделение из организма происходит экспоненциально, дает значение, превышающее 78% введенной дозы.

Как при однократном, так и при длительном введении препарата в течение суток из организма белых крыс выводится $0,6V_{\infty}$ радиоактивности. Следовательно, изменений в функционировании систем организма, обеспечивающих экскрецию феназепама, не происходит. На основании обеих серий экспериментов можно предположить следующую модель изменения содержания препарата в организме при длительном введении животным:

$$D_{\text{эф}} = D_{\text{вв}} (e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-knT}),$$

где $D_{\text{эф}}$ — содержание препарата и его метаболитов в организме; $D_{\text{вв}}$ — ежесуточно вводимая доза препарата; T — интервал времени между введениями.

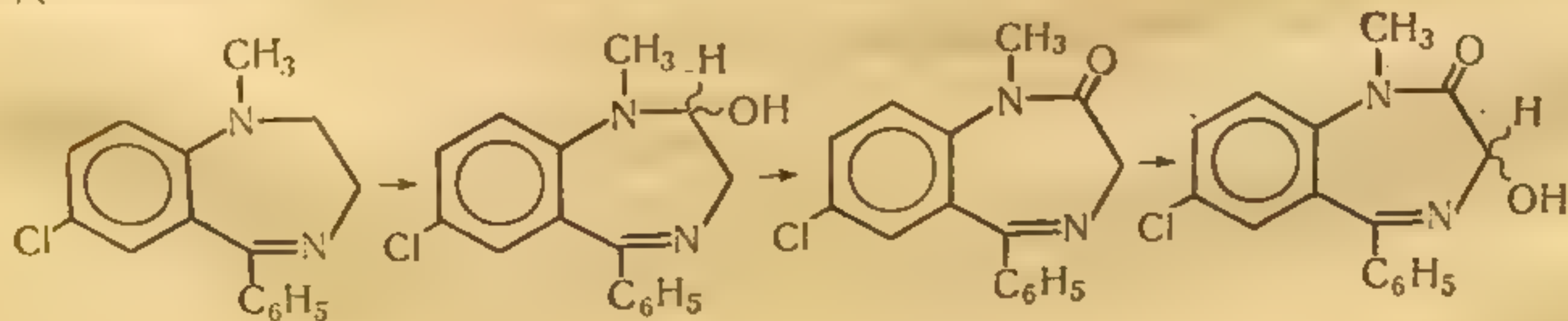
Несмотря на довольно длительный период полувыведения феназепама и его метаболитов из организма крыс, их накопление является ограниченным процессом и достигает стационарного состояния. Если ежесуточно вводимую дозу принять за 100%, то в течение первых суток содержание радиоактивного материала снижается до 40%, а при достижении стационарного состояния колеблется в пределах от 167 до 67%.

СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ХИРАЛЬНЫХ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Для большинства ферментов характерна высокая специфичность действия. Благодаря этому достигается та строгая упорядоченность и теснейшая взаимосвязь отдельных реакций, которые создают систему биологического обмена веществ. Одним из важных видов специфичности является стереохимическая специфичность. Вопросы метаболизма оптических, геометрических изомеров и конформеров лекарств рассмотрены нами в обзорной статье [246].

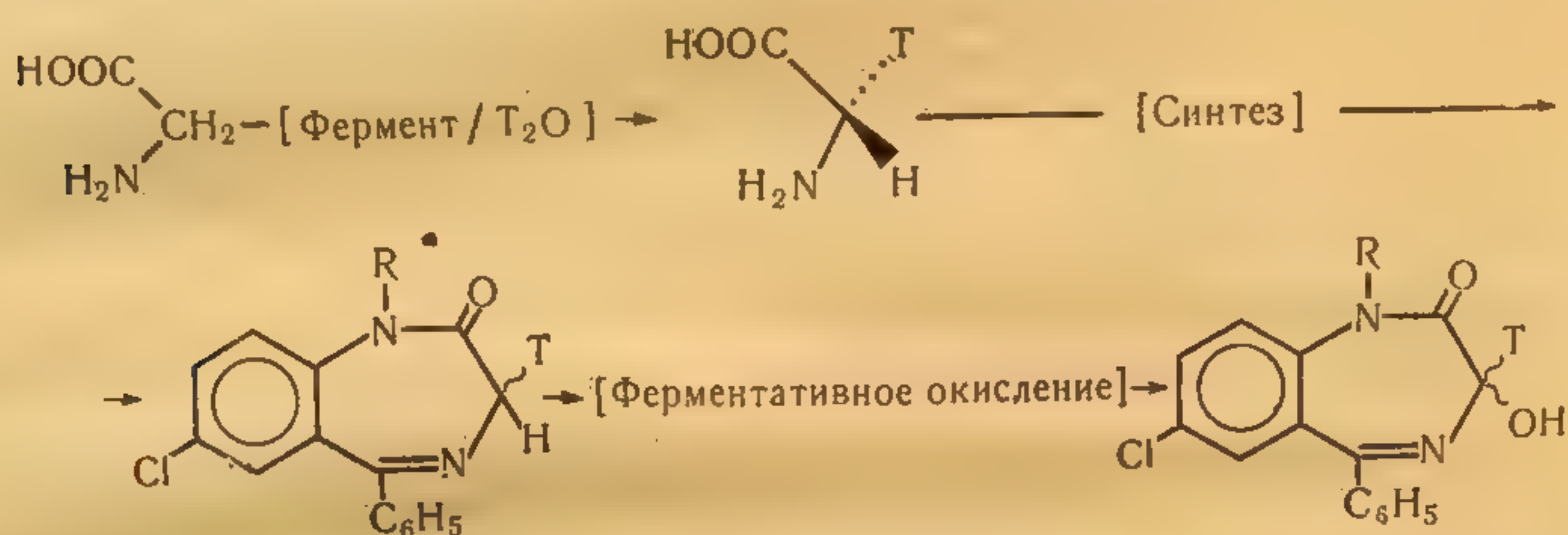
Ахиральные 1,4-бенздиазепины содержат в неароматическом кольце несколько прохиральных групп. К ним можно отнести метиленовую группу в положении 3, планарную амидную группу (в 2-оксипроизводных) и азометиновую связь. При этом ферментативное превращение субстратов стереоспецифично, а продукт реакции выделяется в виде одного энантиомера.

В большинстве случаев метаболизм 1,4-бенздиазепинов имеет ступенчатый характер. Примером может служить схема превращения медазепама:



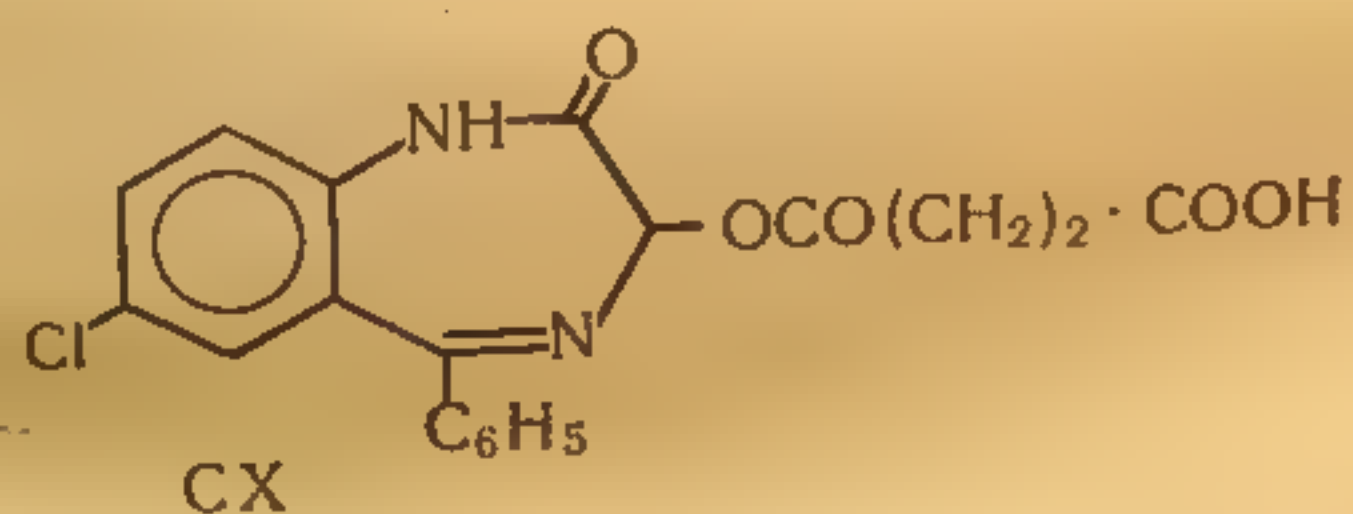
На первом этапе общего процесса трансформации медазепамы происходит окисление метиленовой группы в положении 2 и образование изомерного продукта. Следующая реакция — субстратно-специфическое дегидрирование, последняя стадия — C³-гидроксилирование, в результате которой выделяется стереоизомер.

Окисление 1,4-бенздиазепинов, имеющих хиральный центр в положении 3, исследовано в работе [247]. Отмечается, что такое превращение происходит с большой степенью стереоспецифичности. На основании представленных данных конфигурационной лабильности 3-оксипроизводных нельзя с уверенностью утверждать, протекает ли реакция с сохранением или инверсией конфигурации. Тем не менее авторы предполагают, что в результате биологического окисления сохраняется конфигурация молекулы. Такое предположение делается на основании данных о полном использовании молекулярного кислорода и уменьшения скорости превращения в присутствии дейтерия или трития. Соединения, содержащие тритий в положении 3 бенздиазепинового кольца, получены следующим образом [248]:



При исследовании биологического окисления таких соединений N-окиси как промежуточные продукты не обнаружены, что указывает на прямое C³-гидроксилирование бенздиазепинового кольца.

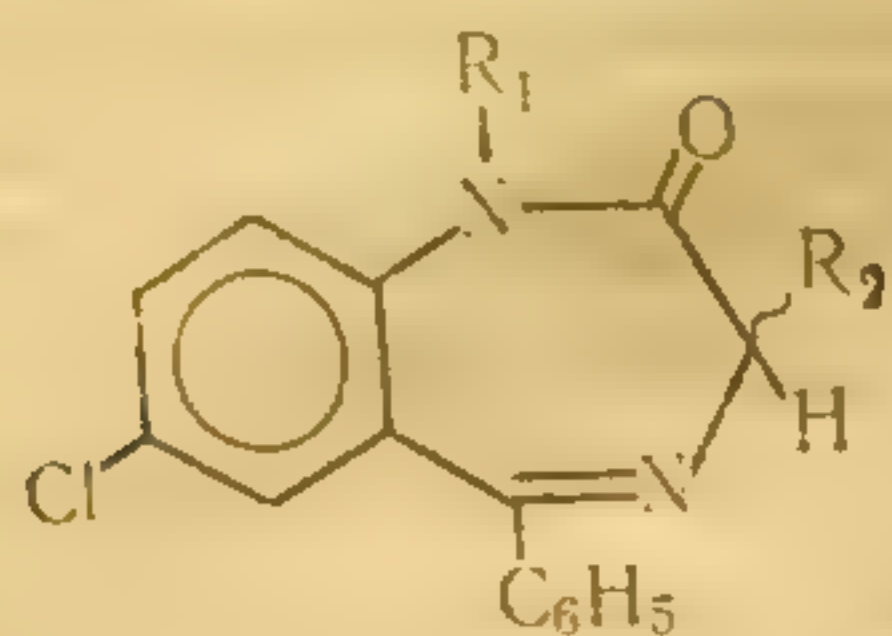
Фармакологическая активность оптических изомеров обычно различна, что можно показать на примере гемисукцината оксазепамы (CX)



Так, (+)-изомер гемисукцината оксазепамы в отличие от (—)-формы обладает ярко выраженным действием на центральную нервную систему [249]. В опытах *in vitro* эстераза стереоспецифически действует на этот субстрат [250].

Хиральные соединения также обнаруживают различия в биологической активности, которые обусловлены конфигурацией их

молекулы [251]:



$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$ (S) (R);
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_3$ (S) (R);
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (S) (R);
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (S).

Все соединения этого ряда, имеющие *S*-конфигурацию, обладают высокой фармакологической активностью, в то время как соединения с *R*-конфигурацией ее лишены. Рацематы обладают 30%-ной активностью бенздиазепинов с *S*-конфигурацией [252]. Ароматическое гидроксילирование соединений, катализируемое ферментами, стереоспецифично, в то время как C^3 -гидроксילирование и *N*-дезметилирование не обнаруживают такой специфичности.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЗМА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Анализ бенздиазепинов проводится, как правило, в сложных по своему химическому составу, чрезвычайно разнообразных смесях. Поэтому он сводится к ряду последовательных операций, направленных на извлечение и очистку бенздиазепинов из исследуемого субстрата. При изучении метаболизма и фармакокинетики лекарств, а также в токсикологии для установления уровня содержания лекарств и их метаболитов в органах и тканях исследуемые образцы обычно экстрагируют. Зачастую экстракции предшествует предварительная подготовка проб, облегчающая проведение дальнейшего анализа. В том случае, когда образцы содержат большое количество белка, их обрабатывают двумя объемами 30%-ной трихлоруксусной кислоты и фильтруют [253]. Цельную кровь стабилизируют ЭДТА, а затем экстрагируют [254].

В моче, желчи, плазме крови, а также в некоторых органах 1,4-бенздиазепины присутствуют как в свободной, так и в конъюгированной форме. Поэтому иногда образцы обрабатывались 6 н. соляной кислотой для получения соответствующих бензофенонов [255, 256]. Однако таким способом можно получить лишь общее представление о наличии бенздиазепинов. Соотношение отдельных метаболитов, их свободных и конъюгированных форм определить нельзя, так как несколько продуктов метаболизма одного и того же препарата при кислотном гидролизе дают идентичный бензофенон. Для предотвращения гидролитического расщепления бенздиазепинов следует инкубировать биологические жидкости с β -глюкуронидазой. В настоящее время это широко используется при анализе водорастворимых конъюгированных метаболитов. Обычно перед добавлением фермента (200—500 ед/мл) биологическую жидкость подкисляют до pH 5,5—6,0. Инкубацию проводят в течение нескольких часов, но не

более суток. В случае применения глузулазы (β -глюкуронидаза + сульфатаза) смесь с рН 6,7 инкубируют в течение 2—3 ч [257].

Наиболее распространенным методом извлечения из биологических образцов 1,4-бенздиазепинов является жидкостная экстракция. Исследуемые органы и ткани измельчают (гомогенизируют) в слабощелочном растворе, а затем, прибавляя щелочь, доводят рН до 8—9 [235, 258] или гомогенизируют с насыщенными солевыми растворами сульфата аммония [259] либо хлористого калия [260].

Соответствующие условия могут быть достигнуты и при добавлении к гомогенатам фосфатного, ацетатного и боратного буферов, а также растворов гидроокиси, гидрокарбоната и карбоната натрия [261—263]. Для уменьшения перехода органической фазы в водную и повышения степени экстракции 1,4-бенздиазепинов водную фазу насыщают солевым раствором. Например, при экстракции диазепама, нордиазепама, оксазепама, лоразепама и хлоразепата плазму крови насыщают KCl [264], сульфатом натрия или сульфатом аммония [259].

Наиболее часто при экстракции 1,4-бенздиазепинов из нейтральных или щелочных биологических проб используются следующие органические растворители: диэтиловый эфир, этилацетат и хлороформ [265]. Особенно эффективным экстрагентом для нитразепама является дихлорэтан, а для флюразепама — этилацетат. Извлечение хлордиазепоксидов [21], нордиазепама и медазепама [262], диазепама [267] и лоразепама [181], а также продуктов метаболизма из плазмы крови [256] и мочи рекомендуется проводить диэтиловым эфиром. Иногда при экстракции хлордиазепоксидов, диазепама и нитразепама из плазмы крови используется хлороформ [261, 263, 268].

Мы показали, что хлороформ также можно использовать при экстракции из плазмы крови, гомогенатов печени и мозга диазепама, хлордиазепоксидов, медазепама [258], нитразепама [235], других замещенных в положении 7 1,4-бенздиазепинов [269, 270] и их метаболитов. Сравнительным анализом экстракции оксазепама из плазмы крови, спинно-мозговой жидкости и мочи хлороформом, дихлорэтаном и хлористым метиленом установлено [271], что во всех случаях извлекается примерно 80% препарата. Тем не менее для дальнейших работ был использован хлористый метилен, так как он быстрее других расслаивается в водной среде. Удовлетворительные результаты получены при экстракции диазепама и его метаболитов бензолом [272] или этиленбензоатом [273].

Бенздиазепины можно экстрагировать и смесью нескольких растворителей: диэтиловый эфир — этилацетат (2 : 1) или этилацетат — метиленхлорид (1 : 2) для нитразепама [274], бензол — хлористый метилен (9 : 1) для флюразепама [192], *n*-гептан — 1,5%-ный изопропиловый спирт для хлордиазепоксидов [275].

Оригинальная методика предложена Бастосом и соавторами [264], которые к образцам мочи (20 мл), содержащей различные лекарственные вещества основного характера, прибавляли 0,1 объема

этанола. Смесь встряхивали, а затем насыщали сульфатом натрия (1 г/мл). После разделения органическую фазу (около 0,9 первоначального объема) исследовали на содержание лекарств. Таким путем удалось извлечь около 94% хлордиазепоксида и 100% диазепама.

При работе с трупным материалом хлордиазепоксид и диазепам можно извлечь водой, подкисленной щавелевой кислотой до pH 2—2,5, что позволяет производить токсикологический анализ 1,4-бенздиазепинов, не выходя за пределы разработанной в токсикологическом исследовании системы методов оценки исследуемого материала [276]. Нитразепам в аналогичном случае экстрагируется ацетоном [274].

При экстракции всегда для лучшего расслоения водной и органической фаз целесообразно их смесь центрифугировать (15—20 мин, 6—8 тыс. об/мин).

Учитывая, что наряду с бенздиазепинами в процессе экстракции из биологических проб извлекаются и коэкстрактивные вещества (жиры, липиды, воска и др.), их необходимо отделять. Отделение особенно целесообразно, если извлеченные вещества в дальнейшем подвергаются исследованию весьма чувствительными методами и наличие коэкстрактивных веществ может исказить действительную картину. Чаще всего бенздиазепины очищают от коэкстрактивных веществ кислотной экстракцией. Так, из хлороформного экстракта хлордиазепоксид можно извлечь 0,1 или 0,5 н. [261, 275], флюразепам из эфирного экстракта — 4 н. [192], а диазепам, нордиазепам, оксазепам, хлоразепат и медазепам из эфирного экстракта — 2 н. соляной кислотой [260, 266]. Ридером [221] разработан метод сепаративной реэкстракции нитразепама и его некоторых метаболитов из смеси этилацетат — хлористый метилен (1 : 2). При этом 0,15 н. соляная кислота экстрагирует амин и ацетамид, а 3 н. HCl — нитразепам. Однако наиболее часто применяется реэкстракция бенздиазепинов 6 н. соляной кислотой [26, 254, 262, 267, 268]. Неплохие результаты дает и реэкстракция 6 н. серной кислотой [187]. В том случае, когда в биологических пробах наряду с бенздиазепинами присутствуют барбитураты, хлороформные и эфирные экстракты подвергаются повторной экстракции для удаления последних из среды [254, 261]. Затем кислотные экстракты нейтрализуются гидрокарбонатом натрия или раствором гидроокиси натрия и вновь экстрагируются органическими растворителями.

При хроматографическом разделении с помощью колоночной, жидкостной, бумажной, тонкослойной и газожидкостной хроматографии 1,4-бенздиазепинов можно избежать тщательной очистки экстрактов, так как здесь происходит отделение коэкстрактивных веществ от бенздиазепинов.

Колоночной, жидкостной и бумажной хроматографии бенздиазепинов посвящено незначительное количество работ. Так, Галот [277] использовал колоночную хроматографию для разделения хлордиазепоксида и его метаболитов. Мы для разделения смеси диазепама, нордиазепама, темазепама, оксазепама, 2-метиламино-

6-хлорбензофенона и 2-амино-6-хлорбензофенона, а также нитразепама, амина, ацетамида и 2,6-диаминобензофенона из хлороформных экстрактов мочи крыс и кроликов применяли колонку размером $10 \times 0,5$ см, заполненную силикагелем КСК-1 (80 меш.) [278, 279]. Для удаления коэкстрактивных веществ колонку с внесенной пробой промывали 10 мл гексана, а затем исходные вещества и их метаболиты элюировали растворителями различной полярности.

Жидкостная хроматография под высоким давлением является модификацией колоночной хроматографии. Она обладает такими преимуществами, как автоматическая регистрация оптической плотности элюата, высокая разрешающая способность, быстрота разделения и пр. В качестве твердой фазы для разделения диазепама, оксазепама, хлордиазепоксида и флуразепама используются ионообменники и силикагель, а жидкой фазой служит 1%-ный раствор метанола и хлороформа [280].

Скотт и Боммер [281] методом жидкостной хроматографии разделили 7-хлорзамещенные производные бенздиазепинового ряда, экстрагированные из мочи и лекарственных форм. Прибор состоял из стальной колонки $100 \times 0,1$ см, ультрафиолетового детектора с длиной волны 254 нм и помпы. Колонка заполнялась $\beta\beta'$ -оксидипропиониннитрилом, химически связанным с пористым стеклом (Digras (OPN), 36—75 ммеш.) Если через колонку пропускать смесь гексан — изопропанол (80 : 20) со скоростью 10 мл/мин, то можно разделить диазепам и его основные метаболиты. Если с такой скоростью через колонку пропускать гексан-изопропанол (95 : 5), происходит четкое разделение хлордиазепоксида и большинства его метаболитов.

Используя смесь фенол — метанол — аммиак (90 : 10 : 1), с помощью хроматографии на бумаге можно разделить диазепам, оксазепам и хлордиазепоксид [282], а также метаболиты последнего [283]. Рассматривая перспективы развития методов бумажной хроматографии применительно к бенздиазепинам, Клиффорд и Смит [265] указывают на перспективность бумаги, пропитанной катионно-обменными смолами и силикагелем. Они приводят методику разделения на такой бумаге хлордиазепоксида, диазепама, нитразепама, оксазепама и медазепама, а также указывают их значения R_f в системе растворителей хлороформ—этанол (49 : 1).

Метод тонкослойной хроматографии чрезвычайно широко используется в анализе 1,4-бенздиазепинов. В качестве неподвижной фазы обычно применяется силикагель или окись алюминия. Для разделения метаболитов бенздиазепинов достаточно одномерной хроматографии, а в особых случаях следует использовать двухмерную.

В литературе описано большое количество систем растворителей для разделения метаболитов 1,4-бенздиазепинов. В табл. 23 приведены системы растворителей, которые дали наилучшие результаты при разделении всех метаболитов того или иного препарата.

Для уменьшения количества коэкстрактивных веществ в пробах (в случае неочищенных экстрактов) увеличивают длину хромато-

Таблица 23. Системы растворителей, используемых для разделения препаратов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов на пластинках силикагеля

Номер препарата	Условия проведения ТХС	Система растворителей	Литература
I, III	1 2	Хлороформ — ацетон — этанол (80 : 5 : 5) Гептан — хлороформ — этанол — аммиак ** (2 : 2 : 1 : 0,1)	[11]
VII, XVII, XVIII *	1 2	Гептан — хлороформ — уксусная кислота (5 : 5 : 1) Гептан — хлороформ — уксусная кислота — этанол (5 : 5 : 1 : 0,3)	[28]
VIII, LVI *	1 2	Хлороформ — этанол — ацетон (8 : 1 : 1) Этилацетат — этанол — аммиак (5 : 5 : 1)	[178]
XLVII *	1 2	Гептан — хлороформ — этанол (10 : 10 : 1) Гептан — хлороформ — уксусная кислота — этанол (5 : 5 : 1 : 0,3)	[158]
	3 4 5 6	n-Пропанол — аммиак (20 : 1) Гептан — этилацетат — этанол — аммиак (5 : 5 : 1 : 0,3) Хлороформ — ацетон (9 : 1) Гептан — хлороформ — этанол (5 : 5 : 2)	
XC	1	Толуол — ацетон — аммиак (50 : 50 : 1)	[240]
C	1	Бензол—n-пропанол — аммиак (8 : 2 : 1)	
LXI	1 2	Этилацетат — этанол — аммиак (90 : 10 : 0,3) Гептан — хлороформ — этанол — аммиак (50 : 50 : 25 : 1)	[188]
XXVIII	1 2 3 4 5	Бензол — этилацетат (5 : 1) Гептан — хлороформ — этанол (1 : 3 : 1) Хлороформ — этанол — ацетон (8 : 1 : 1) Хлороформ — уксусная кислота — метанол (8 : 1 : 1) Хлороформ — ацетон (9 : 1)	[142]
LXX*	1 2 3 4	Гептан — этилацетат — этанол — аммиак (50 : 50 : 10 : 0,3) Гептан — хлороформ — этанол — аммиак (90 : 10 : 10 : 0,5) Этилацетат — метилэтилкетон — этанол — аммиак (90 : 10 : 10 : 0,5) Бензол — этилацетат — этанол — аммиак (80 : 20 : 20 : 1)	[199]
XLV	1 2 3	Хлороформ — уксусная кислота (95 : 1) n-Пропанол — аммиак — циклогексан (2 : 0,1 : 20) Гептан — хлороформ — этанол (10 : 10 : 0,1)	[155]

* Препараты и их метаболиты подвергались двумерной хроматографии. Растворитель I всегда применялся при разделении в первом, а остальные — во втором направлениях.

** Концентрированный аммиак.

[illegible]O=C1NC(=O)c2ccccc2C1 $\xrightarrow{\Delta H}$ c1ccccc1

При анализе следует применять
ительная часть препаратов 1.4
метаболизмов имеет 3-оксид
юксазолам и кетозалам) не мо
жидкостной хроматографии, та
ностью превращаются в диа
Хлордиазепоксид, диазеп
раску при обработке хромат
лотами, красной и желтой кр
водой, солью Рейнеке и реак
диазепоксида, диазепам и
метиламинобензальдегидом
который с успехом примен
диазепинов [274, 283]. Хро
довательной обработке хро
ла и Драгендорфа. Бензди
реакцией Савицкого — Д
красную окраску после
метиламинобензальдегида
Удодоплатинат калия
зепинов и используется
мая широкое применение
пластинки с закрепл
с неорганическими
в 0-357

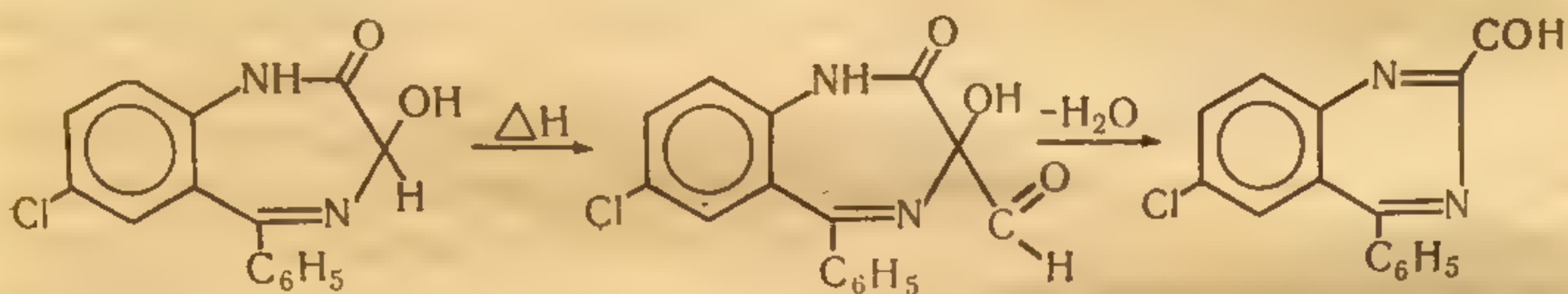
В 1937

В 0.357

руются [162]. В качестве внутреннего стандарта в этом случае обычно используется клоназепам.

В токсикологическом, клиническом и фармакологическом анализе 1,4-бенздиазепинов используют хроматографы с пламенно-ионизационным детектором [263, 266, 281] либо с детектором по захвату электронов [26, 184, 195, 262, 266, 272, 275]. Пламенно-ионизационный детектор обладает невысокой чувствительностью (10—100 мкг/мл пробы) и не имеет преимуществ перед тонкослойной хроматографией, спектрофотометрией и полярографией. Применение детектора по захвату электронов позволяет повысить чувствительность метода до 1—10 нг/мл, а предварительный кислотный гидролиз веществ — еще на порядок [26, 267]. В табл. 24 представлены наиболее часто встречающиеся условия проведения газожидкостной хроматографии 1,4-бенздиазепинов.

К недостаткам метода газожидкостной хроматографии бенздиазепинов в условиях высоких температур можно отнести их термоллиз. В частности, оксазепам полностью превращается в 6-хлор-4-фенилхиназолин-2-карбоксиальдегид [287]:



При анализе следует принимать во внимание тот факт, что значительная часть препаратов 1,4-бенздиазепинового ряда в качестве метаболитов имеет 3-оксипроизводное. Триазолобенздиазепины (оксазолам ■ кетозалам) не могут быть исследованы методом газожидкостной хроматографии, так как подвергаются пиролизу и полностью превращаются в диазепам [288].

Хлордиазепоксид, диазепам и оксазепам дают различную окраску при обработке хроматограмм соляной, азотной и серной кислотами, красной и желтой кровяной солью, хлоридом ртути, бромной водой, солью Рейнеке и реактивом Несслера [282]. Метаболиты хлордиазепоксида, диазепама и оксазепама проявляются также 4-диметиламинобензальдегидом и реактивом Браттона-Маршалла [254], который с успехом применяется для идентификации и других бенздиазепинов [274, 283]. Хорошие результаты получаются при последовательной обработке хроматограмм реактивами Браттона-Маршалла и Драгендорфа. Бенздиазепины могут проявляться на пластинках реакцией Савицкого — Джонсона, а нитразепам и диазепам дают красную окраску после обработки пятен 2%-ным раствором 4-диметиламинобензальдегида в смеси уксусной и соляной кислот [277].

Иодоплатинат калия реагирует с большинством 1,4-бенздиазепинов и используется для их определения [259]. В настоящее время широкое применение в тонкослойной хроматографии нашли пластинки с закрепленным слоем силикагеля Силуфол УВ-254 с неорганическим хроматофором. Работа с такими пластинами не

требует их проявления, так как под действием ультрафиолетового света силикагелевый слой флуорисцирует, а бенздиазепины хорошо различимы в виде темных пятен. Для облучения хроматограмм можно использовать хроматоскоп с $\lambda_{\text{макс}} = 253,7$ нм. Более высокая чувствительность может быть достигнута при обработке пластинок парами соляной кислоты [258].

Метаболиты идентифицируются на пластинках обычным методом, сравнением величин R_f и окраски с аналогичными показателями стандартных образцов или физико-химическими методами.

Количественная оценка 1,4-бенздиазепинов, извлеченных из биосубстратов и подвергнутых тонкослойной хроматографии, включает в себя различные по сложности и точности приемы: хроматографию [258], флуоресценцию [271], спектрофотометрию, полярографию, спектрофлуориметрию и радиоиндикацию. Для уменьшения потерь при количественном определении бенздиазепинов используется денситометрия пятен непосредственно на пластинках [289].

Оптические методы с успехом применяются как для установления структуры, так и для количественного определения соотношения отдельных метаболитов 1,4-бенздиазепинов. Методы видимой спектрофотометрии (включая колориметрию) базируются на предварительном переведении бенздиазепинов в окрашенные соединения. Из всех известных химических реакций только взаимодействие ароматических аминов с реактивом Браттона-Маршалла достаточно чувствительно для определения производных бенздиазепина в биологических пробах. Реакция основана на диазотировании ароматических аминов и их взаимодействии с N-1-нафтилэтилендиамином. Таким способом определяются 1,4-бенздиазепины, имеющие нитрогруппу, которую предварительно восстанавливают [220], или ацетамидную, которую гидролизуют [220, 221].

Поскольку при гидролизе большинство бенздиазепинов образуют аминобензофеноны, они также могут быть определены аналогичным методом. Для этого биологические пробы (5 мл), содержащие 5—50 мкг бенздиазепинов, кипятят с 10%-ной соляной кислотой в течение 15 мин, охлаждают и доводят объем до 10 мл. Затем прибавляют 0,2 мл 0,4%-ного раствора нитрита натрия, охлаждают на льду и вносят 0,2 мл 2%-ного раствора сульфаниламиновой кислоты. После встряхивания в течение 10 мин доливают 0,2 мл раствора N-1-нафтилэтилендиамина хлоргидрата. Через 30—40 мин фотометрируют при 533—545 (нитразепам), 543—545 (хлордиазепоксид и оксазепам) [268, 290] и 540 нм (лоразепам) [291]. Аналогично определяют диазепам, хлоразепат, медазепам и темазепам [256].

Описаны и другие методы получения окрашенных растворов бенздиазепинов. Так, нитразепам, находящийся в моче, слюне и крови, определяют после осаждения белков 30%-ной трихлоруксусной кислотой реакцией с 1,2-нафтохиноном в присутствии аммиака и диметилформамида. Оптическую плотность раствора измеряют при 420 нм. При концентрации 3,5—7 мкг/мл растворы препарата подчиняются закону Ламберта—Бера, а полнота опреде-

№	Время	Время	Время
40	—	245	310
—	—	—	—
—	—	239	—
1,7	11,5	288	—
—	—	—	—
—	—	—	—
3,3	—	241	—
—	—	286	—
4,4	—	255	—
—	—	290	—
1,3	11,5	240	—
—	—	292	—
—	—	—	—
1,4	—	242	—
—	—	285	—
—	—	—	—
3,2	10,8	21	—
—	—	28	—
—	—	—	—

...составляет 95% [2]
...для фармацевт
...с помощью ре
...гидроокись натрия—
...дающей цветну
[292].
И

Используя родо-
NH₄ [Cr(NCS)₄] (мор-
ким методами мо-
фотометрическом
ацетона соблюдает
дометрический ан-
в комплексе, до
В ультрафиол-
тенсивное погло-
новых применяе-
колеблются в п-

Таблица. 25 Значение величин pK_a некоторых 1,4-бенздиазепинов, а также УФ-спектров их спиртовых растворов

Номер препарата	pK_1	pK_2	pH 0		pH 7,0		pH 14	
			$\lambda_{\text{макс. нм}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}, \text{ моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$	$\lambda_{\text{макс. нм}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}, \text{ моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$	$\lambda_{\text{макс. нм}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}, \text{ моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$
I	4,6	—	245	2,6	250	2,4	—	—
	—	—	310	0,6	260	2,5	—	—
	—	—	—	—	310	0,4	—	—
VIII	1,7	11,6	239	3,6	231	4,2	236	2,9
	—	—	288	1,6	255	1,8	260	1,9
	—	—	—	—	280	0,8	—	—
	—	—	—	—	310	0,4	—	—
XVII	3,3	—	241	2,8	231	3,3	—	—
	—	—	286	1,3	253	1,7	—	—
XL	4,4	—	255	3,2	233	2,9	—	—
	—	—	290	1,4	252	2,5	—	—
LVI	1,3	11,5	240	0,8	215	2,8	232	2,8
	—	—	292	3,2	231	3,6	278	0,8
	—	—	—	—	259	1,2	—	—
LXI	1,4	—	242	2,2	231	2,7	—	—
	—	—	285	1,1	250	1,4	—	—
	—	—	—	—	325	1,2	—	—
LXX	3,2	10,8	217	2,0	217	2,6	228	2,6
	—	—	282	2,6	260	1,7	260	1,5
	—	—	—	—	313	1,2	370	1,4

ния составляет 95% [253]. В моче для фармакологических и в таблетках для фармацевтических исследований нитразепам можно определить с помощью реактива Годди (хлоргидрат — аммиак водный — гидроокись натрия — метанол) с образованием гидроксалиевой кислоты, дающей цветную окраску с ионами трехвалентного железа [292].

Используя роданитные комплексы $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{анилин})_2]$ и $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{морфолин})_2]$, колориметрическим и оксидометрическим методами можно определить диазепам [293]. При спектрофотометрическом определении 0,04 — 0,4 мг диазепама в 25 мл ацетона соблюдается закон Ламберта—Бера (при 540 нм). Оксидометрический анализ проводят окислением роданида, связанного в комплексе, до сульфата с помощью KMnO_4 , KBrO_3 или KIO_3 .

В ультрафиолетовой области 1,4-бенздиазепинам присуще интенсивное поглощение. Молярные коэффициенты поглощения основных применяемых в клинической практике 1,4-бенздиазепинов колеблются в пределах $(4,2—0,4) \cdot 10^4 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ (табл. 25)

[265]. Как правило, бенздиазепины обладают двумя или тремя максимумами поглощения, длина волны которых зависит от pH среды и химической структуры соединения.

Перечисленные свойства вещества можно применить при их идентификации и для количественного определения. Однако следует отметить, что без предварительных процедур (очистки проб от коэкстрактивных веществ, разделения и т. д.) использование различий в $\lambda_{\text{макс}}$ и величин молярных коэффициентов экстинкции для количественной оценки бенздиазепинов имеет ограниченное применение [261, 264].

Таблица 26. Флуоресценция некоторых 1,4-бенздиазепинов в спиртовых растворах кислот [297]

Препарат	Кислота	Возбуждение, нм	Излучение, нм
Хлордиазепоксид	H ₂ SO ₄	310	530
Диазепам	H ₂ SO ₄	395	495
Хлоразепат	H ₂ SO ₄	388	508
Медазепам	H ₂ SO ₄	345	485
Оксазепам	H ₃ PO ₄	360	475
Нитразепам	HClO ₄	300	465
Тетразепам	H ₃ PO ₄	398	492

имеются полосы поглощения 1695 и 1613 см⁻¹, свидетельствующие о наличии карбонильных групп, и отсутствуют полосы поглощения, характерные для эфирных групп.

Флуорометрическому методу анализа 1,4-бенздиазепинов присущи высокая чувствительность и незначительное влияние коэкстрактивных веществ. Так, предельная концентрация определения медазепама составляет 20 [295], хлордиазепоксида и его метаболитов — 0,25 [295] и оксазепама — 3 нг/мл [271]. Для 1,4-бенздиазепинов характерна флуоресценция в растворах кислот [265, 288]. В табл. 26 представлены параметры флуоресценции некоторых бенздиазепинов в спиртовых растворах сильных кислот (1 : 1).

Зачастую для повышения интенсивности флуоресценции бенздиазепины подвергают химическому, фотохимическому и термическому воздействиям [221, 271, 295]. Например, раствор оксазепама в 70%-ной HClO₄ нагревают до температуры 120° С в течение 10—20 мин [271].

Метод флуориметрического определения хлордиазепоксида и его лактамного метаболита основан на щелочном гидролизе пробы с последующим облучением светом в течение 1 ч [295]. Нитразепам и ацетамид обычно превращают в амин, а затем гидролизуют до 2,6-ди-зофенона с о-фталальдегидом образуется флуоресцирующий продукт, для которого $\lambda_{\text{макс}}$ возбуждения равно 348, а излучения — 480 нм [221].

Инфракрасная спектроскопия практически не применяется для количественного определения бенздиазепинов. Она редко привлекается и для установления структуры метаболитов из-за низкой чувствительности. Работ на эту тему несколько, и они относятся к установлению строения бенздиазепинов [265] и О-глюкуронидов оксазепама и лоразепама [294]. В последнем случае в ИК-спектрах

В последние годы широкое распространение получил метод масс-спектрометрии, который является наиболее перспективным при изучении метаболизма лекарственных средств. В большинстве случаев он используется в сочетании с другими, такими как газо-жидкостная и тонкослойная хроматография, вольтамперометрия, УФ- и ИК-спектроскопия. Учитывая характер фрагментации молекул 1,4-бенздиазепинов при электронном ударе и на основании

Таблица 27. Условия проведения полярографического анализа некоторых 1,4-бенздиазепинов и их потенциалы полуволн (концентрация вещества 10^{-4} — $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

Препарат	Участок восстановления	Буферный раствор (рН)	рН *	$-E_{1/2}$, В
Хлордиазепоксид	$\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \rightarrow \text{O}; \\ \diagup \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{N}- \\ \diagup \end{array}$	Бриттона — Робинсона (2,7)	3—7	0,38; 0,72; 1,2
Оксазепам	$\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{N}; \\ \diagup \end{array} \quad \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \quad \text{OH} \end{array}$	Бриттона — Робинсона (2,3) — диметилформамид (4 : 1)	3—6	0,70
Диазепам	$\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{N}-; \text{N}=\text{C}- \\ \diagup \quad \end{array}$	То же	3—11	0,68
Медазепам	$\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C}=\text{N}- \\ \diagup \end{array}$	Бриттона — Робинсона (6,0)	3—7	1,0
Флюразепам	»	Бриттона — Робинсона (4,0)	3—11	0,75
Нитразепам	$\begin{array}{c} \text{NO}_2; \text{NHOH}; \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N}- \\ \diagup \end{array}$	Бриттона — Робинсона (4,4)	3—11	0,70; 1,10

* Оптимальные интервалы значений рН при полярографическом восстановлении бенздиазепинов.

анализа масс-спектров веществ, образованных в организме, установлена структура метаболитов хлордиазепоксида [11], диазепам, нордиазепам, темазепам [29], лоразепам [178], клоназепам [242], флюразепам [188], медазепам [158], бромазепам [199] и оксазепам [165].

Полярографические методы также успешно применяются при анализе 1,4-бенздиазепинов в биологических средах и лекарственных формах (табл. 27) [265]. Лекарственные формы хлордиазепоксида в буферных растворах Бриттона—Робинсона с рН 1—4 могут быть определены количественно, так как высота первой волны восстановления и сумма высот первой и второй волн находятся в линейной зависимости от концентрации препарата [298]. Этот препарат исследован методами циклической вольтамперометрии и кулонометрии при контролируемом потенциале. Хлордиазепоксид прочно адсорбируется на электроде, поэтому его можно определить в биологических

объектах без предварительного выделения. Аналогичными свойствами обладает нитразепам, что делает возможным его определение в присутствии белков [299]. Количество диазепама, флуразепама и их метаболитов можно установить в плазме крови с помощью осциллографической полярографии [300, 301]. Чувствительность метода составляет 30—70 нг/мл.

Барретом и соавторами [302] исследовано полярографическое поведение нитразепама и его двух метаболитов (амин и ацетамида). В буферном растворе Бриттона—Ребинсона с pH 4 происходит пос-

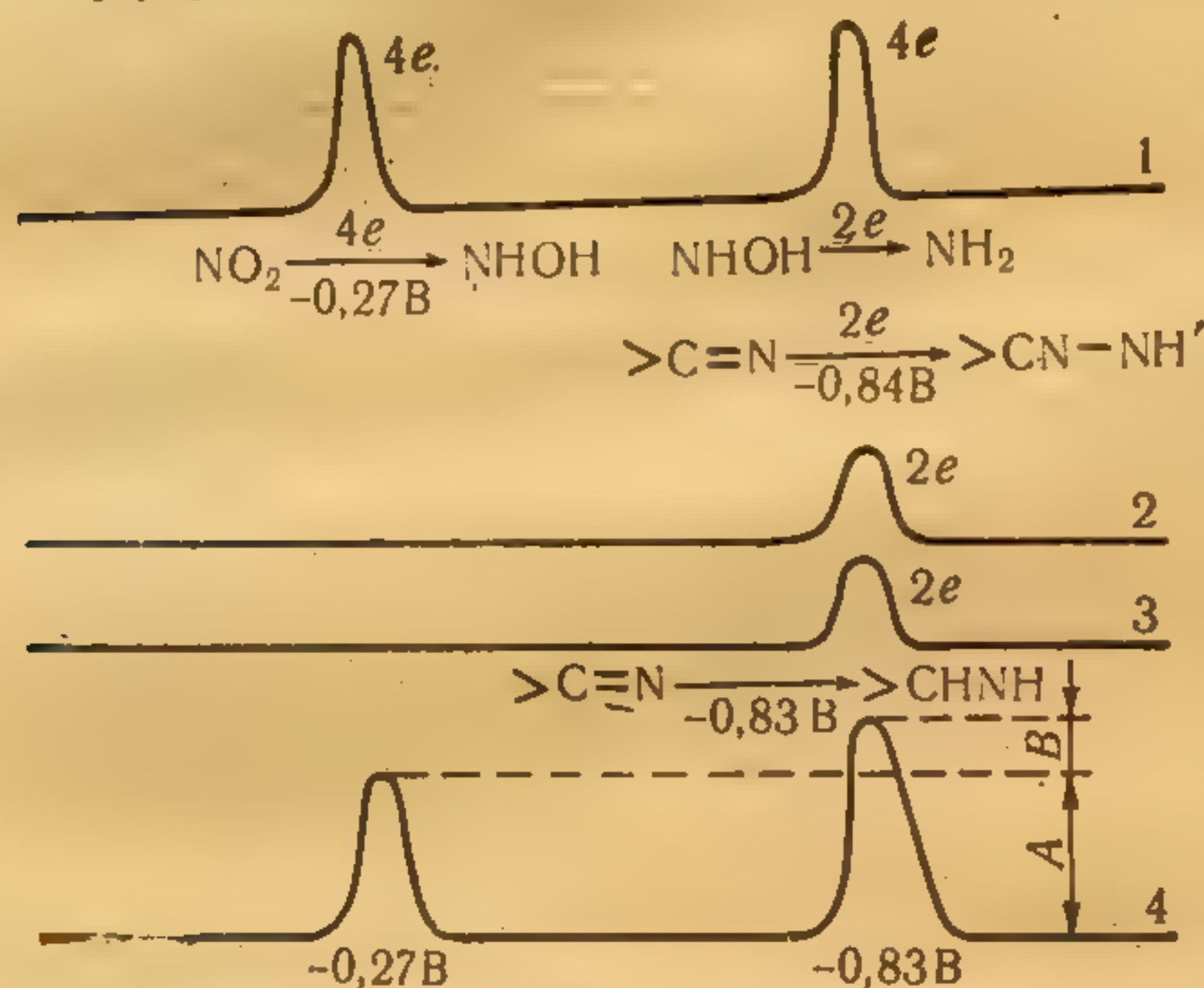


Рис. 9. Дифференциальные полярограммы нитразепама и его метаболитов (А — концентрация нитразепама; В — концентрация метаболитов): 1 — нитразепам; 2 — амин; 3 — ацетамид; 4 — смесь нитразепама и его метаболитов.

ледовательное восстановление нитразепама с потенциалами полу-волны $-0,27$ и $-0,83$ В. Восстановление азометиновой группы при $-0,83$ В присуще амину и ацетамиду. Соотношение высот первого и второго пиков является показателем количественного содержания исходного препарата и его метаболитов в биологических пробах (рис. 9).

Несмотря на перспективность радиоиммунного метода и радио-метода конкурентного связывания для идентификации лекарственных средств в биологических средах, они практически не разработаны для бенздиазепинов. Тем не менее уже первые результаты свидетельствуют о чрезвычайной их полезности [303, 304]. Используя 0,1 мл плазмы в присутствии демоксепама, хлордиазепоксида и дезметил-хлордиазепоксида, можно избирательно определить 20 нг нордиа-зепама.

СВЯЗЫВАНИЕ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Биологическое действие 1,4-бенздиазепинов, как и других лекар-ственных средств, определяется физико-химическим взаимодействием вещества со специфическими молекулярными комплексами в орга-низме, названными рецепторами. Продолжительность и интенсив-

ность действия лекарства определяется действующей концентрацией препарата в биофазе, то есть в той микросреде, где осуществляется непосредственный его контакт с рецептором. Уровень действующей концентрации находится в прямой зависимости от диффузии препарата в плазму крови. Однако общее количество лекарства в плазме не всегда пропорционально интенсивности его действия, так как значительная часть его может взаимодействовать (связываться) с белками крови. Такое взаимодействие лимитирует нахождение соединения в кровяном русле и регулируют такие важные процессы, как метаболизм и распределение препарата в органах и тканях экспериментальных животных и человека. Только не связанный с белком препарат может взаимодействовать с рецептором.

Связывание лекарственных средств в плазме крови осуществляется преимущественно альбуминовой фракцией, составляющей 5% ее состава. Наиболее изученными и часто применяемыми для исследований взаимодействия макромолекул с эндогенными и экзогенными веществами являются бычий (БСА) и человеческий (ЧСА) сывороточные альбумины.

Молекула БСА образована из одной полипептидной цепи с асимметрией, соответствующей эллипсоиду, диаметром 40 и длиной 120 Å. Молекулярная масса этого белка составляет 66 700 дальтон [305]. Изоэлектрическая точка его находится в интервале 4,3—4,8 и зависит от метода ее определения [306]. Всего альбумин имеет 180 титруемых зарядов на молекулу, которые определяют его большую электрофоретическую подвижность и степень растворимости [307].

Молекулярная масса ЧСА несколько выше, чем у БСА, и составляет 69 000 дальтон. Изоэлектрическая точка примерно одинаковая. В состав ЧСА входят 20 аминокислот и 35—37 титруемых SH-групп. При pH 7,3 молекула альбумина несет суммарный отрицательный заряд. Оба белка лабильны и их структура зависит от концентрации водородных ионов в среде и действия на них ультрафиолетового облучения, высоких температур и органических растворителей [308].

Взаимодействие между альбумином и лекарствами осуществляется за счет действия межмолекулярных сил, которые проявляются в изменении некоторых физических и физико-химических свойств молекул, образующих комплекс. Величина энергии связи комплекса не превышает 8—10 ккал/моль, что указывает на существование слабых связей между макромолекулами и лекарствами. К таким связям относятся водородные, гидрофобные и ионные (рис. 10).

Водородная связь образуется между полярными группами белка ($-\text{OH}$, $=\text{NH}$ и $=\text{NH}^+$) и неподеленной электронной парой электроотрицательных элементов (N, O, S, P) лекарств, если существуют достаточные благоприятные стерические условия. Это весьма прочная связь, поэтому для ее возникновения не требуется тесного соприкосновения между белками и лекарственными веществами. Она возникает только в том случае, если участвующий в ее образовании атом располагается на одной прямой с группой OH или $-\text{NH}$

и на определенном расстоянии от нее. Например, для связи $O-H \dots O$ (как показано на рис. 10) такое расстояние должно быть равно 2,7 Å. Прочность водородной связи зависит от степени протонизации атома водорода и донорных свойств атома лекарства [308].

Сывороточный альбумин и некоторые лекарственные средства, имеющие полярные группы, при взаимодействии образуют гидрофобные связи, которые обеспечивают создание комплекса, характеризующегося высокой стабильностью [309]. Важнейшая особенность гидрофобной связи состоит в том, что боковые алкильные группы взаимодействуют с другой такой же группой и не взаимодействуют с водой. При взаимодействии альбумина и лекарства гидрофобные связи начинают играть заметную роль в тех случаях, когда атомные массы пар реагирующих атомов достигают величин 12—16. При вза-

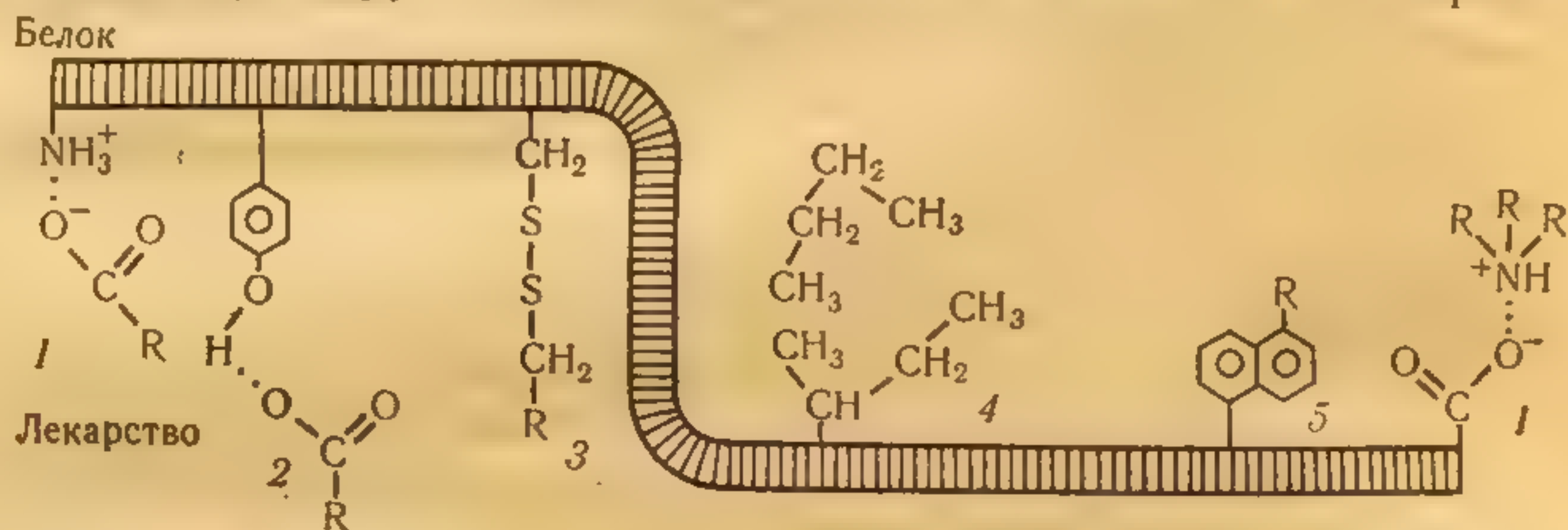


Рис. 10. Связи, стабилизирующие комплекс белок — лекарство:
1 — ионная; 2 — водородная; 3 — ковалентная, связи (дисульфидный мостик);
4, 5 — некоторые типы вандерваальсовых взаимодействий.

имодействии ароматических колец (см. рис. 10, 5) гидрофобная связь дополняется переносом электронов.

Это обусловлено тем, что в молекулах с двумя или более сопряженными двойными связями часть электронов оказывается делокализованной и образует π -электронное облако, охватывающее всю систему сопряженных связей. В результате дальнейшей делокализации в π -электронном облаке может создаваться дефицит или избыток π -электронов. Соединения с большим дефицитом π -электронов (нитробензол, пиридин) способны образовывать непрочные комплексы с молекулой, содержащей избыток π -электронов. В такой системе происходит почти такой же свободный обмен электронами, как между двумя конденсированными кольцами в одной и той же молекуле.

Следует также указать, что взаимная ориентировка, число вступивших в контакт неполярных групп, их величина и форма связей зависит от конформации молекулы белка и лекарства [310].

Ионные связи возникают между ионами, несущими разноименные заряды. Наряду с ионным между атомами существует также взаимодействие за счет короткодействующих сил, поэтому связь оказывается более прочной. Например, катионы всех аминов, за исключением четвертичных, образуют с анионами карбоновых кислот одновременно и водородные связи. Далее две молекулы могут быть связаны друг с другом ионными силами в одной точке и гидро-

фобными — в другой. При этом значительно возрастают прочность связи и время ее существования.

Ковалентные связи лишь в редких случаях принимают участие в образовании связи лекарства с белками. Так, устойчивое связывание с альбумином может происходить путем взаимодействия антабуса с сульфгидрильными группами с образованием смешанных дисульфидов [311].

Способность альбумина связывать лекарственные препараты за счет образования тех или иных связей определяется химическими свойствами аминокислот и их расположением внутри макромолекулы. При pH 7,4 аминокислоты существуют в виде диполярных

Таблица 28. Кислые и основные группы аминокислот в молекуле ЧСА [308]

Аминокислота	Кислая или основная группа	Количество групп
Аспаргиновая и глутаминовая	$-\text{COO}^-$	101
Тирозин	Ar—OH, концевая $-\text{COO}^-$	18 1
Аргинин	$-\text{NH}=\text{C}=\text{NH}_3^+$	22
Гистидин	$=\text{NH}_2^+$	17
Лизин	$-\text{NH}_3^+$	57
	концевая $-\text{NH}_3^+$	1

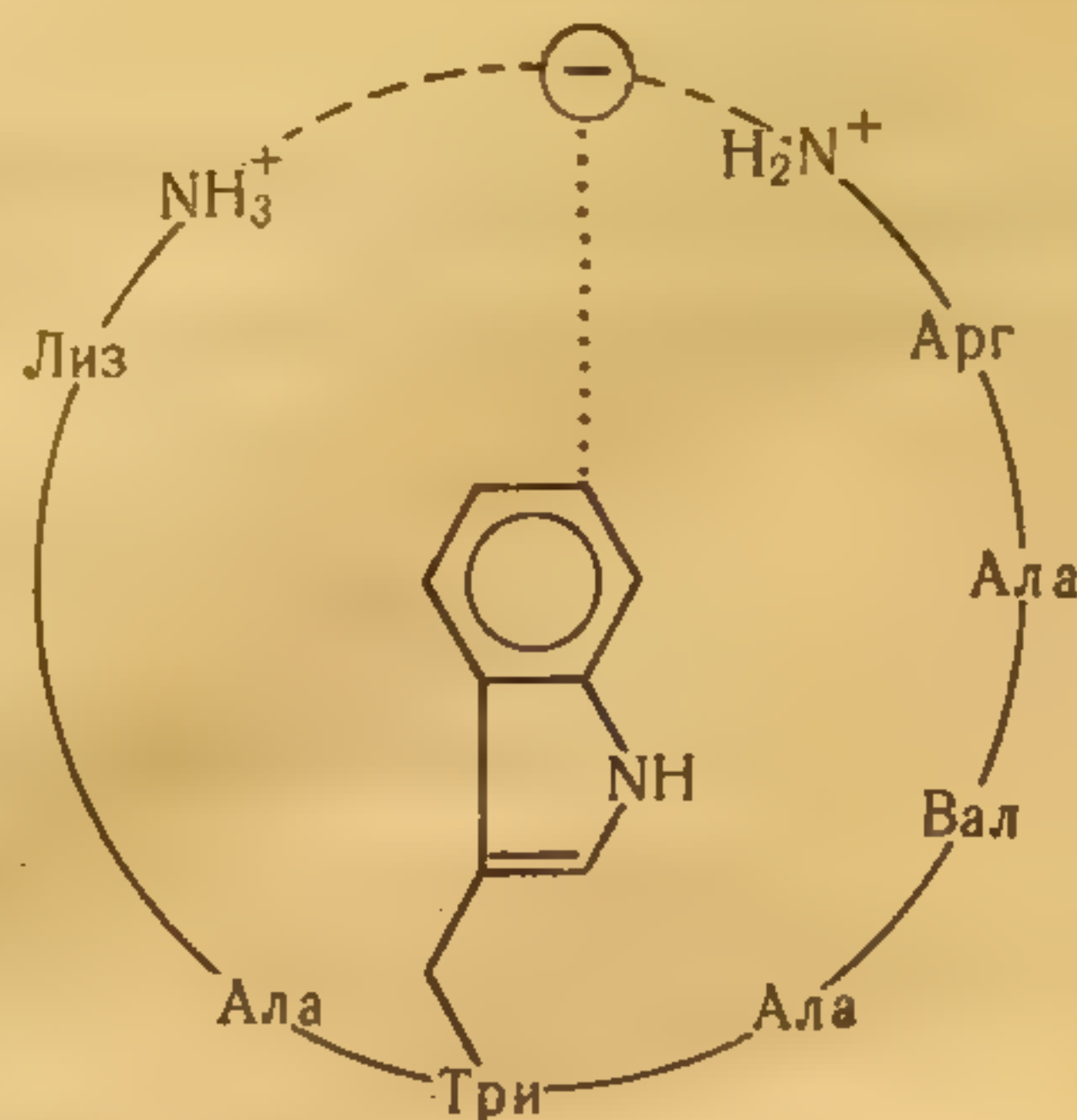
ионов и их заряды внутри таких молекул полностью разделены. Поэтому в плазме кислые и основные группы находятся в диссоциированном состоянии. В молекуле ЧСА имеется 120 катионных и 97 анионных групп (табл. 28). Молекула альбумина несет суммарный отрицательный заряд, однако связывают белок предпочтительно анионы. Это означает, что катионные группы в нем гораздо более доступны.

Данные табл. 28 свидетельствуют и о том, что в молекуле ЧСА для одного препарата существует не одна, а несколько связывающих групп. Они могут быть одинаково эффективными, но существовать независимо друг от друга или обладать различным сродством к лиганду, и тем не менее действовать взаимно.

Благодаря наличию единственного остатка триптофана в молекуле человеческого сывороточного альбумина можно расшифровать один из центров связывания [308]. С помощью спектральных методов исследования и путем частичного гидролиза белка установлена аминокислотная последовательность этого центра: — Лиз — Ала — Три — Ала — Вал — Ала — Арг —.

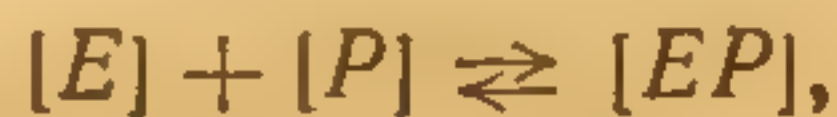
Такая структура хорошо взаимодействует с кислыми лекарствами за счет гидрофобной связи и с ароматическими группами лизина ионных связей с положительно заряженными группами лизина

и аргинина:



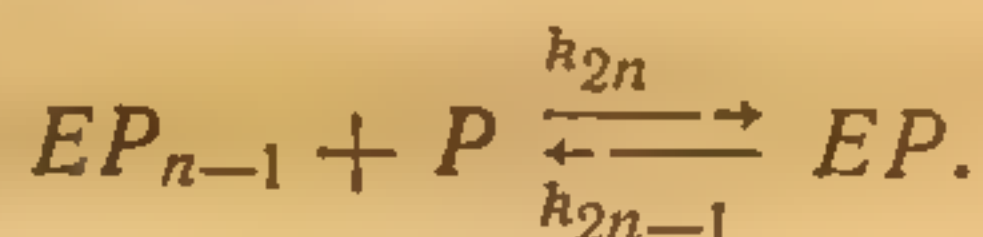
Обычно подобное связывание обладает высокой стабильностью.

Взаимодействие макромолекул с лекарствами описывается законом действия масс:



$$K = \frac{[EP]}{[E][P]},$$

где E — концентрация белка; P — концентрация лекарства; K — константа диссоциации. Учитывая, что сывороточный альбумин располагает несколькими участками связывания, связь белок — лиганд можно представить следующим образом [312]:



Здесь k_{2n-1} — постоянные скорости распада комплекса; k_{2n} — постоянная образования комплекса на соответствующей ступени ($n = 1, 2, 3 \dots i$). И, наконец, если имеется m типов мест связывания на альбумине, тогда на основе закона действия масс постоянная для i -го равновесия будет

$$K_i^m = \frac{[E^m P_i]}{[E^m P_{i-1}][P]}.$$

На практике для экспериментального определения параметров связывания применяются методы, предложенные Клотцом и Волькером [313], а также Скэтчардом [314], которые позволяют относительно точно определить K при наличии связывающих центров, обладающих различным сродством к лиганду. Из уравнений с двумя параметрами, выведенными на основе действия масс, более точной формой, учитывающей различные детали, является отношение Крюгера — Тимера [325].

Особенности связывания могут быть выражены также через термодинамические функции. Так, в результате взаимодействия альбумина с лигандом свободная энергия уменьшается, что характеризует

прочность связей, образовавшихся при этом. Взаимосвязь изменений свободной энергии с внутренней постоянной связывания выражается уравнением

$$\Delta G = -RT \ln k.$$

Обычно k рассчитывают после обработки экспериментальных данных, согласно соотношениям, выведенным на основе действия масс [313, 314].

Аналитические методы, используемые при изучении взаимодействия альбумина с молекулами лекарств, делятся на неспектроскопические и спектроскопические [316, 317]. Первая группа включает так называемые классические методы: равновесный и кинетический диализ, ультрафильтрацию, ультрацентрифугирование и электрофорез. Ко второй группе относятся ультрафиолетовая и видимая спектроскопия, флуоресценция, дисперсия оптического вращения и кругового дихроизма, ЯМР.

В настоящее время строение рецепторного участка на молекуле альбумина, связывающего 1,4-бенздиазепины, не известно. Однако по имеющимся данным можно утверждать, что такой участок обладает высокой структурной специфичностью по отношению к 1,4-бенздиазепинам. Методами гельфильтрации и кругового дихроизма показано [318, 319], что молекула ЧСА имеет один участок связывания для бенздиазепинов. В УФ-спектре бенздиазепины дают два максимума поглощения — вблизи 230 и 310 нм [320]. Первая полоса обычно интенсивнее и обусловлена переходом бензольного кольца молекулы 1,4-бенздиазепина, а вторая образуется вследствие резонанса хромоформной группы — $C^5=N^4$ с бензольным кольцом. Частичное насыщение фенила не приводит к изменению интенсивности и максимумов поглощения различных бенздиазепинов.

Сказанное хорошо иллюстрируется сравнительным анализом [319] УФ-поглощения диазепама ($\lambda_{\text{макс}} = 230$ и 315 нм) и тетразепама ($\lambda_{\text{макс}} = 228$ и 304 нм). При образовании комплекса ЧСА — бенздиазепин проявляется ярко выраженный эффект Коттона, имеющий положительный знак в диапазоне коротких волн и отрицательный — в диапазоне длинных волн. Обычно эффект Коттона наблюдается в случае неодинакового поглощения в разной скорости распределения света с правой и левой круговой поляризацией. В случае, если комплекс не обладает достаточной жесткостью, области с противоположными знаками могут быть поглощены ассиметрическими центрами, и эффект Коттона исчезает [321]. Амплитуда эффекта Коттона зависит от расстояния между ассиметрическим центром и хромофором. При уменьшении расстояния амплитуда эффекта увеличивается [322, 323].

В спектрах кругового дихроизма комплекса ЧСА — бенздиазепин два максимума поглощения (между 300 и 250 нм), что делает спектры практически всех 1,4-бенздиазепинов одинаковыми [318]. Кроме того, наличие интенсивной полосы вблизи 260 нм, которая образуется вследствие сильной флуктуации бензольного кольца

1,4-бенздиазепинов, указывает на то, что именно этот участок молекулы взаимодействует с асимметрическим центром ЧСА [318].

Сродство молекулы бенздиазепина к ЧСА зависит от величины заместителей, их ориентации относительно активных групп рецепторного участка белка, а также от донорно-акцепторных свойств вещества. При увеличении заместителя при N¹ изменяется расстояние между асимметрическим центром макромолекулы и бензольным кольцом, что проявляется в уменьшении фактора анизотропии (g). Можно предположить, что при наличии объемного заместителя в положении 1 бенздиазепина (флуразепам, празепам) наблюдаются стерические затруднения для сближения белка и лиганда, чего нельзя сказать о незамещенных бенздиазепинах (дикалий хлоразепате, хлордиазепоксиде) и бенздиазепинах с небольшими заместителями (диазепаме, оксазепаме).

Галоген в фенильном кольце молекулы бенздиазепина также снижает эффект Коттона. Так, оксазепам ($K = 12,1 \cdot 10^4$) и нитразепам ($K = 1,5 \cdot 10^4$) в большей степени, чем лоразепам ($K = 3,7 \times 10^4$) и клопазепам ($K = 0,91 \cdot 10^4$) связываются с ЧСА.

В случае сильно электроотрицательного заместителя в положении 7 бенздиазепинов (нитразепам и клоназепам), уменьшающего гидрофобность молекулы, наблюдается их необычный спектр кругового дихроизма, что в свою очередь сказывается на взаимодействии бензольного кольца молекул бенздиазепинов с асимметрическими центрами белка [318]. По-видимому, нитробензольный хромофор по иному действует на асимметрический центр макромолекулы, чем галоген [324].

Галогензамещенные 1,4-бенздиазепинов по сродству к альбумину можно расположить в ряд $Cl < Br < I$ [325]. Вот почему бромазепам обладает меньшим сродством к ЧСА, чем диазепам и оксазепам.

Общее количество связавшегося с ЧСА бенздиазепина также зависит от типа заместителя, вводимого в разные положения молекулы [326]. Наиболее сильное влияние на связывание бенздиазепинов оказывали заместители в положении 7. Производные, содержащие в положении 7 атомы галогенов или метильную группу, связывались на 97—99, а содержащие аминогруппу — всего лишь на 19,8%. Производное, имеющее в положении 7 гидроксильную группу и занимающее по липотропности промежуточное положение между галоген- и аминосодержащими соединениями, связывались с белком на 54,7%. Связывание 1, 2, 3, 4 и 7 замещенных 1,4-бенздиазепинов с белками плазмы повышалось с увеличением липотропных свойств заместителей. Коэффициент корреляции между изучаемыми параметрами составлял 0,921. Таким образом, взаимодействие бенздиазепинов [318, 326, 327], как и других ароматических соединений [328, 329], с альбумином тесно взаимосвязано с их липотропностью.

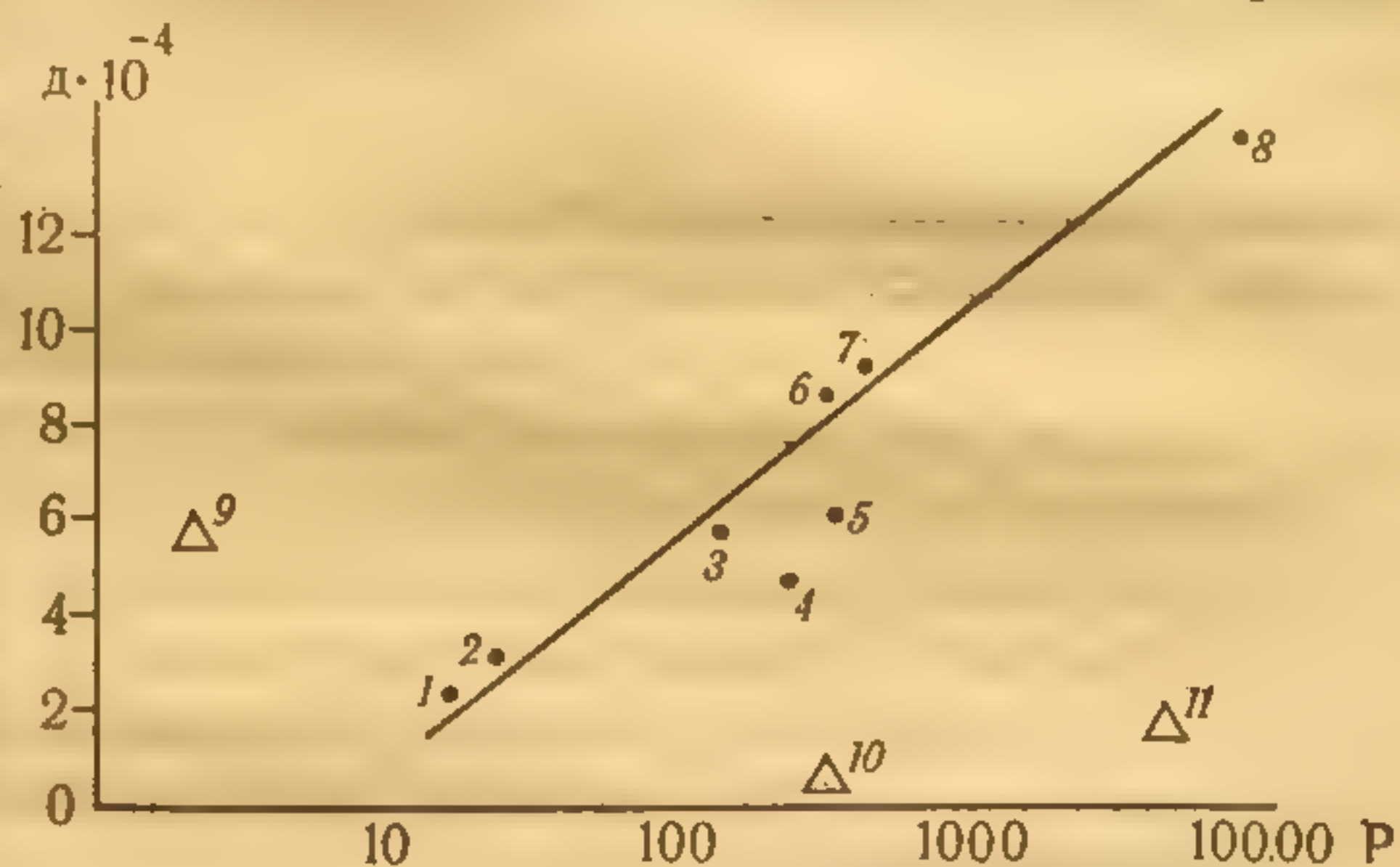
Линейная зависимость между величинами g и P (рис. 11) [318] показывает, что гидрофобные силы являются основными в обеспе-

чении жесткости комплекса ЧСА — бенздиазепин. В то же время в случае нитразепама, клоназепама, празепама и флуразепама нет линейной зависимости между эффектом анизотропии и липотропностью, что объясняется их структурными особенностями, которые обсуждались ранее. Ионизированные молекулы связываются с альбумином сильнее благодаря образованию ионной связи, поэтому дикалий хлоразепат не подчиняется линейной зависимости.

При изучении строения центра взаимодействия молекулы ЧСА весьма важно определить аминокислотные остатки, принимающие участие в связывании бенздиазепинов, методом ионизации аминокислот, изменением рН [330], а также протонированием и депрото-

Рис. 11. Зависимость фактора анизотропии (g) коротких волн кругового дихроизма различных бенздиазепинов в присутствии ЧСА от коэффициента их распределения (P) в системе n -октанол — фосфатный буфер:

1 — демоксепам; 2 — бромазепам; 3 — оксазепам; 4 — лоразепам; 5 — хлордиазепоксид; 6 — диазепам; 7 — тетразепам; 8 — медазепам; 9 — дикалий хлоразепам; 10 — клоназепам; 11 — празепам.



нированием молекулы бенздиазепина, что позволяет идентифицировать участки с ионизированными аминокислотными остатками [331]. Большинство препаратов 1,4-бенздиазепинового ряда ионизированы в интервале рН 6,6—8,2, благодаря протонированию или депротонированию N^1 и N^4 [331]. Обычно при взаимодействии бенздиазепинов с ЧСА основную роль выполняют катионные группы макромолекулы. Это подтверждают результаты [318], указывающие на увеличение связывания флуразепама, катионная форма которого уменьшается при значениях рН 6,6—8,2 за счет протонирования боковой цепи, а также нитразепама и клоназепама, у которых анионные формы увеличивались при повышении рН.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что кроме гидрофобных взаимодействий при образовании комплекса бенздиазепины — ЧСА принимают участие и отрицательные электростатические силы. Об этом говорит и тот факт, что анионная форма ацетилсалициловой кислоты вытесняет диазепам с участка связывания на альбумине [332]. Следовательно, гистидиновые остатки альбумина не принимают участия при взаимодействии макромолекулы с бенздиазепинами, так как при значении рН выше 6,6 они депротонированы, а количество связанных анионных групп транквилизаторов остается неизменным. Скорее всего остатки лизина и аргинина участвуют в электростатическом связывании бенздиазепинов, так как их депротонирование происходит при более высоких значениях рН [333].

В интервале рН 7—9 молекула ЧСА подвергается структурным изменениям, которые получили название $N \rightarrow B$ -перехода. Этот

переход в отличие от $N \rightarrow F$ -перехода отличается степенью изменения спирали белка [334]. Еще не установлено, влияет ли ионизация гистидиновых остатков на $N \rightarrow V$ -переход. Изучение связывания органических анионов гуанидированным ЧСА свидетельствует о том, что они не участвуют в этом процессе [335]. В то же время при титровании БСА обнаружилось, что несколько гистидиновых остатков принимают участие в связывании лекарств [336].

На $N \rightarrow V$ -переход и индуцирование им эффекта Коттона заметно влияет размер заместителя у N^1 бенздиазепаинового кольца. В случае незамещенных соединений (бромазепам, демоксепам, лоразепам, оксазепам) изменяется спектр кругового дихроизма.

Наличие заместителя (дiazepam, medazepam) способствует снижению молярной эллиптичности, а большой заместитель (флуразепам) изменяет знак эффекта Коттона [330]. По-видимому, наблюдаемые эффекты вызваны как изменением асимметричности пространства около участка связывания на молекуле ЧСА, так и самого участка при $N \rightarrow V$ -переходе.

Стереоспецифичность связывания бенздиазепинов с ЧСА характерна для гемисукцината оксазепама (СХ). Интересно отметить, что стереоспецифичностью связывания обычно обладают лиганды, имеющие несколько участков связывания на макромолекуле, например варфарин, барбитураты, азокрасители и др. Для них сродство к альбумину незначительно. Гемисукцинат оксазепама — первое соединение, обладающее большой стереоспецифичностью и сродством к молекуле ЧСА [336]. Методами гельфильтрации и кругового дихроизма установлено, что соединение СХ, имеющее S-конфигурацию, в 40 раз превышает сродство R-энантиомера к альбумину. Такая высокая стереоспецифичность характерна только для L-триптофана. На основе эквимольных концентраций триптофана и 1,4-бенздиазепинов найдено, что последние вытесняют триптофан из участков связывания на ЧСА. Характер замещения для них конкурентный [337].

Не вызывает сомнения, что оба энантиомера СХ одинаково ориентированы относительно участка ЧСА, ответственного за связывание гемисукцината оксазепама. Поэтому разницу в связывании изомеров можно объяснить конформационными особенностями соединения [336]. Следует сказать, что прохиральный центр у C^3 -бенздиазепаинового кольца не участвует в образовании комплекса бенздиазепины — ЧСА [318].

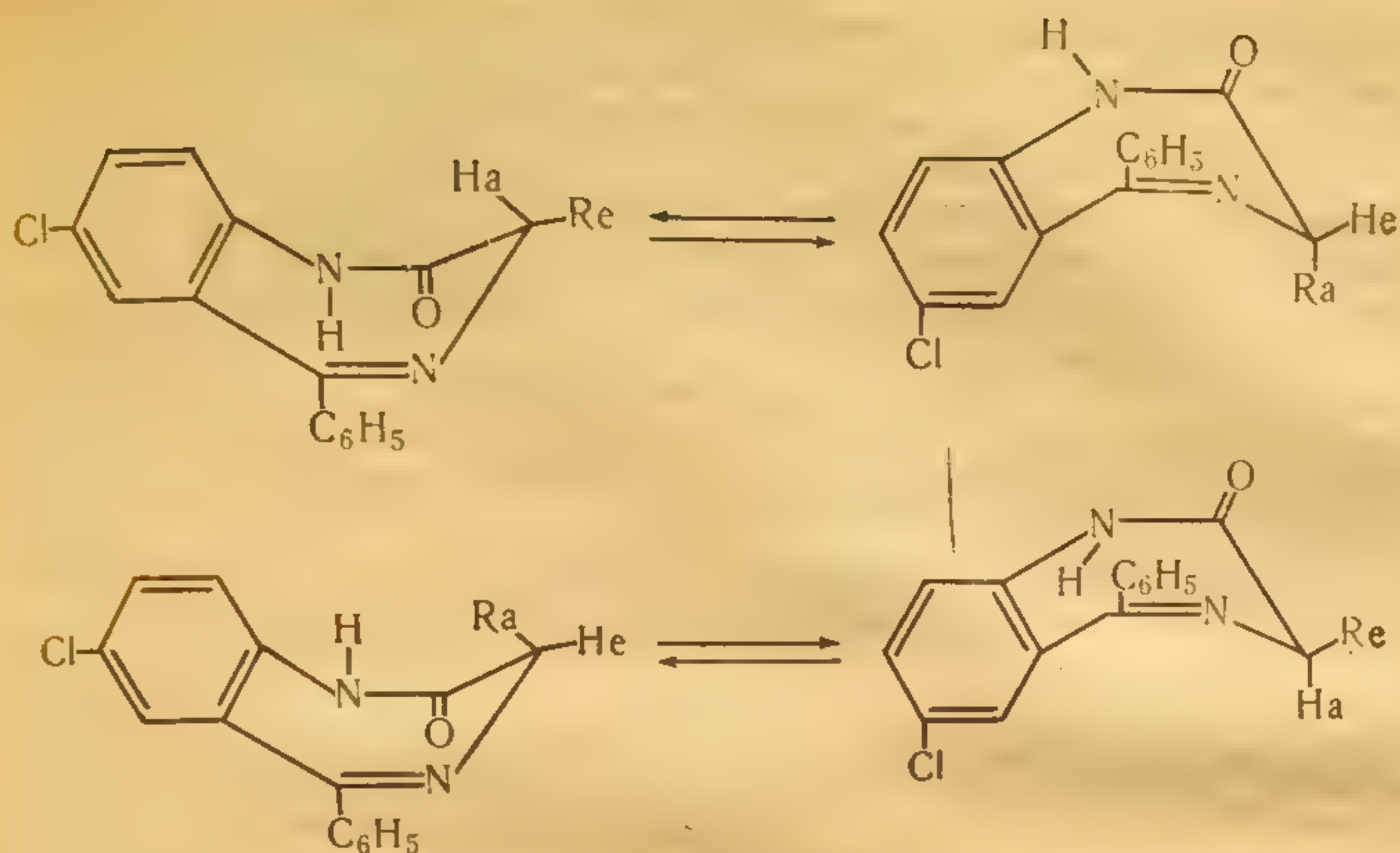
Данные ЯМР показали [338, 339], что молекула бенздиазепина имеет конформацию ванны, инверсия которой приводит к образованию двух различных форм [338]. Заместитель у C^3 может изменить конформацию молекулы в том случае, когда он значительных размеров и занимает квазиэкваториальное положение. Оказалось [338], что гемисукцинат оксазепама имеет различные не только конфигурацию, но и конформацию бенздиазепаинового кольца, в котором остаток гемисукцината занимает экваториальное положение:



Существование
оксазепама объясняет
Одинаковый эффект
энантиомеров СХ
что в этом процессе
иной. В результате
молекулы белка ср

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sternbach L., Ko...
2. Sternbach L., Ko...
3. Randall L. — De...
4. Randall L. — De...
5. Randall L., Sch...
6. Sternbach L., 196...
7. Harris T. — J. Aca...
8. Tobin J. M., B...
9. Koehlin B., S...
10. Ther., 1965, 1...
11. Schwartz M., F...
12. Schwartz M., W...
13. Kimmel H., W...
14. Schwartz M., W...
15. Placidi G., Ca...
16. Cassano G., Ca...
17. Med., 1967, 1...
18. P. 127, Sh...
19. Coutinho C., C...



Существование двух различных конформаций для гемисукцината оксазепама объясняет их различие в связывании макромолекулами. Одинаковый эффект Коттона, наблюдаемый при взаимодействии энантиомеров CX с альбумином, еще раз свидетельствует о том, что в этом процессе может участвовать молекула с одной конформацией. В результате изменения pH среды и N → В-перехода спирали молекулы белка сродство энантиомеров к макромолекуле меняется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sternbach L., Kaiser S., Reeder E.— J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, p. 475.
2. Sternbach L., Koechlin B., Reeder E.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 4671.
3. Randall L.— Disease nervous system, 1960, 21, p. 7.
4. Randall L.— Disease nervous system, 1961, 22, p. 7.
5. Randall L., Schallek W., Heise G., Keith E., Bagdon R.— J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1960, 129, p. 163.
6. Sternbach L., Randall L., Gustafson S.— In: Psychopharmacological agents. New York: Acad. press, 1964, p. 137.
7. Harris T.— J. Amer. Med. Soc., 1960, 172, p. 1162.
8. Tobin J. M., Bird I., Boyle D.— Disease nervous system, 1960, 21, p. 11.
9. Koechlin B., Schwartz M., Krol G., Oberhansli W.— J. Pharmacol and Exp. Ther., 1965, 148, p. 399.
10. Schwartz M., Postma E.— J. Pharm. Sci., 1966, 55, p. 1958.
11. Schwartz M., Vane F., Postma E.— Biochem. Pharmacol., 1968, 17, p. 965.
12. Kimmel H., Walkenstein S.— J. Pharm. Sci., 1967, 56, p. 538.
13. Schwartz M., Postma E., Kolis B.— J. Pharm. Sci., 1971, 60, p. 438.
14. Miachon S., Revol L.— C. r. Soc. biol., 1971, 165, p. 140.
15. Placidi G., Cassano G.— J. Neuropharmacol., 1968, 7, p. 383.
16. Cassano G., Hanson E.— In: Neuropsychopharmacology. Amsterdam: Excerpta Med., 1967, p. 1191.
17. Madan B., Sharma J., Yyas D.— Arch. Int. pharmacodyn. et ther., 1963, 143, p. 127.
18. Coutinho C., Cheripko J., Carbone I.— Biochem. Pharmacol., 1969, 18, p. 303.
19. Randall L., Scheckel C., Banziger R.— Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 1965, 7, p. 590.

20. Coutinho C., King M., Carbone S.— *Xenobiotica*, 1971, 1, p. 287.
21. Goldberg M., Manian A., Efon D.— *Life Sci.*, 1967, 6, p. 481.
22. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Вихляев Ю. И., Андронати С. А., Станкевич Е. А.— Физиологически актив. вещества, 1977, № 9, с. 9.
23. Schwartz M., Postma E.— *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, p. 123.
24. Sternbach L., Reeder E.— *J. Org. Chem.*, 1961, 26, p. 4936.
25. Randall L., Heise G., Schallek W., Bagdon R., Banziger R., Boris A — *Curr. Ther. Res.*, 1961, 3, p. 405.
26. De Silva J., Schwartz M., Stefanovic V., Kaplan J., D'Arconte L.— *Analyt. Chem.*, 1964, 36, p. 2099.
27. Ruelins H., Lee J., Alburn H.— *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1965, 111, p. 376.
28. Schwartz M., Koechlin B., Postma E., Palmer S., Krol G.— *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1965, 149, p. 423.
29. Schwartz M., Bommer P., Vane F.— *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1967, 121, p. 508.
30. Jommi G., Manitto P., Silanos M.— *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1964, 108, p. 562.
31. Kvetina J., Marcucci F., Fanelli R.— *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1968, 20, p. 807.
32. Schwartz M., Postma E.— *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, p. 2443.
33. Marcucci F., Fanelli R., Mussini E., Garattini S.— *Eur. J. Pharmacol.*, 1969, 7, p. 307.
34. Mussini E., Marcucci F., Fanelli R., Garattini S.— *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, p. 2529.
35. Garattini S., Marcucci F., Mussini E.— *Drug Metabolism Revs*, 1972, 1, p. 291.
36. Inaba T., Tsutsumi E., Mahan W., Kalow W.— *Drug Metab. and Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1974, 2, p. 429.
37. Paolo B., Franca M., Emilio M., Silvio G.— *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, p. 965.
38. Sellman R., Kanto J., Pekkarinen J.— *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1975, 37, p. 242.
39. Mahon M. A., Inabara T., Uneda T., Tsutsumi E., Stone R.— *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 1976, 19, p. 443.
40. Dugal R., Caille G.— *Union Med. Can. (Bull.)*, 1973, 102, p. 2491.
41. Marcucci F., Guaitani A., Kvetina J., Mussini E., Garattini S.— *Eur. J. Pharmacol.*, 1968, 4, p. 467.
42. McMillan F. F., Pattison I. Пат. 394287 (Фр.).— *Chem. Abstrs*, 1965, 63, 8387.
43. Garattini S., Mussini E., Marcucci F., Guaitani A.— In: *The benzodiazepines*. New York: Raven press, 1973, p. 75.
44. Marcucci F., Guaitani A., Fanelli R., Mussini E., Garattini S.— *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, p. 1711.
45. Marcucci F., Mussini E., Airolidi L., Gusitani A., Garattini S.— *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, p. 3651.
46. Pelkonen O., Katiala E., Larmi T., Karki N.— *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 1973, 14, p. 840.
47. Dickerson I., Walkel R.— *Proc. Nutr. Soc.*, 1974, 33, p. 191.
48. Agrawal H., Davis J., Himwich W.— *Brain. Res.*, 1967, 28, p. 347.
49. Agrawal H., Davis J., Himwich W.— *J. Neurochem.*, 1966, 13, p. 607.
50. Fouts J., Adamson R.— *Science*, 1959, 129, p. 897.
51. Folch-Pi J. *Biochemistry of the developing nervous system*.— New York: Acad. press, 1955.—123 p.
52. Coutinho C., Cheripko J., Carbone J.— *Biochem. Pharmacol.*, 1970, 19, p. 363.
53. Coutinho C., Cheripko J., Carbone J.— *Biochem. Pharmacol.*, 1969, 18, p. 303.
54. Banziger R.— *Arch. Int. pharmacodyn. et ther.*, 1965, 154, p. 131.
55. Berger F. M., Hendley C., Ludwig B.— *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1956, 116, p. 337.
56. Gelesia G., Booker H., Susumu S.— *Epilepsia*, 1974, 15, p. 417.
57. Dasberg H., Kleijn E., Guelen P., Praag H.— *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 1974, 15, p. 473.
58. Gasberg H.— *Psychother. and Psychosom.*, 1974, 24, p. 113.

59. Kanto J., P. 134
 60. Singales I.— J. Clin. Pharmacol.
 61. Kanto J., Adamson R.
 62. Kanto J., P. 123
 63. Robin A., Curry S.
 64. Guerrero-Figueroa R.
 65. Coutinho C., New York
 66. Fouts J., Adamson R.
 67. Adamson R., Davies L.
 68. Klotz U., Avant G.
 69. Morselli P., Mannelli
 70. Kato R., Takanaka A.
 71. Kato R., Gillette J.
 72. Богатский А. В., Г.
 73. Докл. АН УССР. Сер.
 74. Маслова Г. М., Пау
 75. Kato R.— *Biochem.*
 76. Hsia D., Riabo V.,
 77. Crawford I., Rudowski
 78. Kanto I., Erkkola R.
 79. Iänpään-Heikkilä J.
 80. Erkkola R., Kangas
 81. Kanto J., Erkkola R.
 82. Mandelli M., Morselli
 83. McCarthy G., O'Con
 84. Muting D.— *Germ*
 85. Inscoll I., Axelrod J.
 86. Dewhurst F.— *Exper*
 87. Протасова Т. И.
 88. Медицина, 1975.—
 89. Kozak J., Sourek K.
 90. 1, с. 77
 91. Закусов В. В., Оо
 92. Богатский А. В.,
 93. Метелкин Ю. В.,
 94. 1967, р. 240.
 95. Сейфулла Х. И.—
 96. Conney A. H.— *Ph*
 97. Gillette J. H.— *In: D*
 98. Remmer H., Scher
 99. lu S., Cooper P. D.
 100. Hernandez P. D.
 101. Gram T., Gi

59. Kanto J., Iisalo E., Lehtinen V., Salminen J.— Acta phsysiol. scand., 1973, 89, p. 134.
60. Singales I.— J. Chromatogr., 1973, 75, p. 55
61. Kanto J., Kangas L., Siirtola T.— Acta pharmacol. et toxicol., 1975, 36, p. 328.
62. Kanto J., Iisalo E., Lehtinen V., Salminen J.— Psychopharmacologia, 1975, 36, p. 123.
63. Robin A., Curry S., Robin W.— Psychol. Med., 1974, 4, p. 388.
64. Guerrero-Figuerora R., Galant D., Guerrero-Figuerora C.— In: The benzodiazepines. New York: Acad. press, 1973, p. 489.
65. Coutinho C., Cheripco J., Carbone J., Manning J., Boff E.— Xenobiotica, 1973, 3, p. 681.
66. Fouts J., Adamson R.— Science, 1972, 129, p. 897.
67. Adamson R., Davies D.— Comparative Pharmacol., 1973, 2, p. 851.
68. Klotz U., Avant G., Hoyumpa A., Schenker S., Wilkinson G.— J. Clin Invest., 1975, 55, p. 347.
69. Morselli P., Mandelli M., Tognoni G., Principi N., Pardi G., Sereni F.— In: Drug interaction. New York: Raven press, 1974, p. 259.
70. Kato R., Takanaka A.— Jap. J. Pharmacol., 1967, 17, p. 208.
71. Kato R., Gillette J.— J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1965, 150, p. 279.
72. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Коломейченко Г. Ю.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1976, № 5, с. 447.
73. Маслова Г. М., Райхман Л. М., Скулачев В. П.— Успехи соврем. биологии, 1969, 67, с. 400.
74. Kato R.— Biochem. Pharmacol., 1967, 16, p. 871.
75. Kato R.— Drug Metab. Revs, 1974, 3, p. 1.
76. Hsia D., Riabo V., Dowben R.— Arch. Biochem. and Biophys., 1963, 103, p. 181.
77. Crawford I., Rudowsky S.— Brit. J. Anaest., 1966, 38, p. 448.
78. Kanto I., Erkkola R.— Ann. chir. et gynaecol. fenn., 1974, 63, p. 489.
79. Idanpaan-Heikkila J., Juppila P., Ruolakka J., Vorne M.— Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, p. 1011.
80. Erkkola R., Kangas L., Pekkarinen A.— Acta obstet. et gynecol. scand., 1973, 52, p. 167.
81. Kanto J., Erkkola R., Sellman R.— Ann. Clin. Res., 1973, 5, p. 375.
82. Mandelli M., Morselli P., Nordio S., Pardi G., Principi N., Sereni F., Tognoni G.— Clin. Pharmacol. and Ther., 1975, 17, p. 564.
83. McCarthy G., O'Connell B., Robinson A.— J. Obstet. and Gynecol. Brit. Common., 1973, 80, p. 349.
84. Müting D.— Germ. Med. Mon., 1963, 8, p. 198.
85. Inscoll I., Axelrod J.— J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1960, 129, p. 128.
86. Dewhurst F.— Experientia, 1963, 19, p. 646.
87. Протасова Т. И. Гормональная регуляция активности ферментов.— М.: Медицина, 1975.— 74 с.
88. Kozak J., Sourek K., Lverina E., Travnicek V.— Cs. neurol., 1970, 33, s. 184.
89. Бела́й В. В., Васильев П. В., Глод Т. Д.— Косм. биология и медицина, 1970, 1, с. 77.
90. Закусов В. В., Островская Р. У.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1971, 2, с. 45.
91. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Коломейченко Г. Ю., Метешкин Ю. В.— Косм. биология и медицина, 1978, 12, с. 75.
92. Hamburg D., Kessler S.— In: Endocrine genetics. Cambridge: Univ. press, 1967, p. 240.
93. Сейфулла Х. И.— В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. М.: Наука, 1970, с. 61.
94. Conney A. H.— Pharmacol. Revs, 1967, 19, p. 317
95. Gillette J.— In: Drug responses in man. London: Churchill, 1967, p. 24.
96. Remmer H., Schenkman J., Estabrook R., Sasame H., Gillette J., Naracimhu-lu S., Cooper D., Resenthal O.— Mol. Pharmacol., 1966, 2, p. 187.
97. Hernandez P., Mazel P., Gillette J.— Biochem. Pharmacol., 1967, 16, p. 1877.
98. Gram T., Gigon P., Gillette J.— Pharmacologist, 1969, 10, p. 179.

99. Mannering G., Slader N., Parli C., Shoeman D.— In: Microsomes and drug oxidations. New York : Acad. press, 1969, p. 303.
100. Remmer H., Schenkman J., Greim H.— In: Microsomes and drug oxidations. New York : Acad. press, 1969, p. 371.
101. Van der Decken A., Hultin T.— Arch. Biochem., 1960, 90, p. 303.
102. Slade N., Mannering G.— Fed. Proc., 1966, 25, p. 418.
103. Hilderbrandt A., Remmer H., Estabrook R.— Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1968, 30, p. 607.
104. Bonner J. The molecular biology of development.— Oxford : Clardon press, 1965.— 117 p.
105. Marcucci F., Fanelli R., Mussini E., Garattini S.— Biochem. Pharmacol., 1970, 19, p. 1771.
106. Shuster L., Sick H.— J. Biol. Chem., 1966, 241, p. 5361.
107. Holtzman J., Gillette J.— Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1966, 24, p. 39.
108. Linnoila M., Otterstöm S., Anttila M.— Ann. Clin. Res., 1974, 6, p. 4.
109. Vorne M., Puolakka I., Idanpaan-Heikkila I.— Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1975, 216, p. 280.
110. Sellman R., Kanto I., Rajola E., Pekkarinen A.— Acta pharmacol. et toxicol., 1975, 36, p. 33.
111. Norheim G.— Forens. Sci., 1974, 3, p. 271.
112. Anders M., Mannering G.— Mol. Pharmacol., 1966, 2, p. 341.
113. Spandling T., Minium L., Kotake A., Takemori A.— Drug Metab. and Disposit. Biol. Fate Chem., 1974, 2, p. 458.
114. Houghton G., Richens A.— Brit. J. Clin. Farm., 1974, 1, p. 344.
115. Burns J., Conney A., Koster R.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 104, p. 881.
116. Hoogland D., Miya T., Bonsquet W.— Toxicol and Appl. Pharmacol., 1966, 9, p. 116.
117. Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А.— В кн.: Современные психотропные средства. М. : Медицина, 1970, с. 101.
118. Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А.— Фармакология и токсикология, 1971, 34, с. 527.
119. Вухляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М. : Медицина, 1973, с. 70.
120. Jori A., Prestine P., Pugliatti C.— J. Pharm. and Pharmacol., 1969, 21, p. 387.
121. Jablonska J., Knobloch K., Majka J., Wisniewska-Kuypl J.— Toxicology, 1975, 5, p. 103.
122. Джагацпаян И. А. Экспериментальная характеристика толерантности к диазепаму и хлордиазепоксиду : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— М., 1973.— 24 с.
123. Korttila K., Maftila M., Linnaila M.— Acta pharmacol. et toxicol., 1975, 36, p. 190.
124. McCaughey W., Dundee J.— Brit. J. Anaesthesia, 1962, 34, p. 458.
125. Assaf R., Dundee J., Gamble J.— Anaesthesia, 1975, 30, p. 152.
126. Assaf R., Dundee J., Gamble J.— Brit. J. Clin. Pharm., 1974, 1, p. 343.
127. Hillestad L., Hansen T., Melson H., Drivenes A.— Clin. Pharmacol. and Ther., 1974, 16, p. 479.
128. Malmgren C., Arnold E., Schubert B., Hansen T.— Farm. Res., 1972, 22, p. 702.
129. Dasberg H.— Psychopharmacologia, 1975, 43, p. 192.
130. Gamble J., Assaf R., Dundee J.— Anaesthesia, 1975, 30, p. 164.
131. Kaplan S., Kolter S.— J. Pharmacol. Sci., 1972, 1361, p. 6.
132. Agurel S., Berlin A., Freungren H., Hellström B.— Epilepsia, 1975, 16, p. 277.
133. Schwartz D., Wecchi M., Ronco A., Kaiser K.— Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, S. 1109.
134. Bernareggi V., Bugada G.— Arzneimittel-Forsch., 1970, 20, S. 1230.
135. Berlin A., Siwers B., Agurell S., Hiort A., Sjöqvist F., Ström S.— Clin. Pharmacol. and Ther., 1972, 13, p. 733.

136. Kangas L., Pekkarinen A., Sourander C., Raijola E.— *Ann. Clin. Res.*, 1974, 6, p. 12.
137. Viala A., Canoj.— *Therapie*, 1961, 23, p. 775.
138. Jeppson R., Ljungberg S.— *Acta pharmacol et toxicol.*, 1975, 36, p. 312.
139. Kanto J.— *Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm.*, 1975, 12, p. 427.
140. Di Carlo F., Crew J., Malcolm C., Melgar M., Haynas L.— *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, p. 960.
141. Di Carlo F., Vian J.— *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, p. 322.
142. Vian J., Epps J., Di Carlo F.— *J. Pharm. Sci.*, 1973, 62, p. 641.
143. Di Carlo F., Vian J., Epps J., Haynes J.— *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 1970, 11, p. 890.
144. Vian J., Epps J., Di Carlo F.— *Biochem. Pharmacol.*, 1972, 21, p. 563.
145. Di Carlo F., Vian J., Epps J.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 179, p. 487.
146. Vian J., Epps J., Di Carlo F.— *Xenobiotica*, 1973, 3, p. 581.
147. Scrollini F., Caliari S., Romano A., Torchio P.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, 25, S. 934.
148. Trebbi A., Gervasi G., Comi V.— *J. Chromatogr.*, 1975, 110, p. 309.
149. Rendic S., Sunjc V., Kajfez F., Blazevic N., Mildner P.— *Acta pharm. jugosl.*, 1975, 25, p. 135.
150. Tanaka S., Shimisu H., Nakayama H., Takenoshita M., Ichisahita H.— *J. Jap. Pharm. Assoc.*, 1973, 69, p. 419.
151. Cesa-Biauchi M., Ghirardi P., Ravaccia F.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1974, 24, S. 2032.
152. Yasumura A., Murata H., Hattori K., Matsuda K.— *Chem. and Pharm. Bull.*, 1971, 19, p. 1929.
153. Shindo H., Nakajama E., Yasumura A., Murata H., Hiraoko T., Sasahara K.— *Chem. and Pharm. Bull.*, 1971, 19, p. 60.
154. Van der Kleijn E.— *Arch. int. pharmacodyn. et thér.*, 1969, 178, p. 193.
155. Shindo H., Komai T., Tanaka K., Kawai K.— *Chem. and Pharm. Bull.*, 1971, 19, p. 2085.
156. Randall L., Scheckel C., Rool W.— *Arch. int. pharmacodyn. et thér.*, 1970, 185, p. 135.
157. Zbinden G., Randall L.— *Adv. Pharmacol.*, 1967, 5, p. 213.
158. Schwartz M., Carbone J.— *Biochem. Pharmacol.*, 1970, 19, p. 343.
159. Schwartz M., Kolis S.— *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1972, 180, p. 180.
160. Hucker H., Gillette J., Brodie B.— *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1960, 129, p. 94.
161. Lucek R., Coutinho C., Cheripco J., Ryan J., Schwartz M.— *Drug Metab and Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1975, 3, p. 297.
162. De Silva J., Puglisi C.— *Anal. Chem.*, 1970, 42, p. 1725.
163. Walkenstein H., Corradino R.— *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, p. 1181.
164. Sisenwine S., Tio C., Ruelius H.— *Pharmacologist*, 1970, 12, p. 272.
165. Sisenwine S., Tio C., Shrader S., Ruelius H.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, 22, S. 682.
166. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Коломейченко Г. Ю., Жилина З. И.— *Докл. АН СССР*, 1977, 234, с. 215.
167. Marcucci F., Bianchi R., Aioldi L., Salmona M., Fanelli R., Chiabrando C., Frigerio A., Mussini E., Garattini S.— *J. Chromatogr.*, 1975, 107, p. 225.
168. Bertagni P., Marcucci F., Mussini E., Garattini S.— *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, p. 965.
169. Steidinger J., Schmid E.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1970, 20, S. 1232.
170. Knowsles J., Ruelius H.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, 22, S. 687.
171. Hokaris S., Manzo L., De Bernardi M., Berte F.— *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 1967, 43, p. 861.
172. Manzo L., Berte F., De Bernardi M.— *Boll. chim. farm.*, 1969, 108, p. 19.
173. Berte F., Manzo L., De Bernardi M., Benzi G.— *Arch. int. pharmacodyn. et thér.*, 1961, 182, p. 182.
174. Mallach H., Moosmayer A., Gottwald K., Staak M.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, 25, S. 1840.

175. Bell S., McCaully R., Gochman C., Childress S., Gluckman M.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1968, 11, S. 457.
176. Gluckman M.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 21, S. 1049.
177. Owen G., Hatfield G., Pollock J., Steinberg A., Tucker W., Agersborg H.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 21, S. 1065.
178. Schillings R., Shrader S., Ruelius H.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 21, S. 1059.
179. Schillings R., Sisenwine S., Schwartz M., Ruelius H.— *Drug Metab. and Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1975, 3, p. 85.
180. Lafarque P.— *J. Eur. Toxicol.*, 1973, 6, p. 136.
181. Knowles J., Comer W., Ruelius H.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 21, S. 1055.
182. Marmo E., Imperatore A., Amelio A., Caputi A.— *Gazz. int. med. e chir.*, 1971, 76, p. 1149.
183. Dutton G. Glucuronic acid, free and combined.— New York: Acad. press, 1966 — 222 p.
184. Williams R. Fundamentals of drug metabolism and disposition.— Baltimore, 1971.—192 p.
185. Sternbach L., Archer G., Earley J., Fryer R., Reeder E., Wasyliv N., Randall L., Banziger R.— *J. Med. Chem.*, 1965, 8, p. 815.
186. Randall L., Schallek W., Scheckel C., Stefko P., Banziger R. F., Pool W., Moe R.— *Arch. int. pharmacodyn. et thér.*, 1969, 178, p. 216.
187. Greenblatt D., Shader R., Koch-Weser J.— *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 1975, 17, p. 1.
188. Schwartz M., Vane F., Postma E.— *J. Med. Chem.*, 1968, 11, p. 770.
189. Schwartz M., Postma E.— *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, p. 1800.
190. De Silva J., Strojny N.— *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, p. 1303.
191. Takashi N., Kasujuky M., Hiroshi T.— *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1973, 93, p. 232.
192. De Silva J., Puglisi C., Brooks M., Hackman M.— *J. Chromatogr.*, 1974, 99, p. 461.
193. Mamoru H., Isao M.— *Chem. and Pharm. Bull.*, 1975, 23, p. 1826.
194. Kaplan S., de Silva J., Jack M., Alexander K., Strojny N., Weinfeld R., Puglisi C., Weissman L.— *J. Pharm. Sci.*, 1973, 62, p. 1932.
195. Takashi N., Kasujuky M., Hiroshi T.— *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1973, 93, p. 226.
196. Randall L., Kappell B.— In: *The benzodiazepines*. New York: Raven press, 1973, p. 27.
197. Savada H., Hara A., Kido A., Fukumoto M.— *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1974, 94, p. 991.
198. Mitsuru T., Hirotoshi S.— *Xenobiotica*, 1976, 6, p. 431.
199. Schwartz M., Pool W., Hane D., Postma E.— *Drug Metab. and Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1974, 2, p. 31.
200. Raaflaub J., Speiser-Courvoisier J.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1974, 24, S. 1841.
201. Kaplan S., Jack M., Weinfeld R., Groven W., Weissman L., Cotler S.— *J. Pharmacokinet. and Biopharm.*, 1976, 4, p. 1.
202. Fukozaawa H., Iwase H., Ichishita H., Takisawa T., Shimizu H.— *Drug Metab. and Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1975, 3, p. 235.
203. Rudzic A., Hester J., Friis W.— *Pharmacologist*, 1971, 13, p. 205.
204. Rudzic A., Hester J., Tana A., Straw R., Friis W.— In: *The benzodiazepines*. New York: Raven press, 1973, p. 285.
205. Take Y., Fukuda N., Nagawa Y.— *J. Takeda Res. Lab.*, 1973, 32, p. 275.
206. Take Y., Ikeda K., Nagawa Y.— *J. Takeda Res. Lab.*, 1973, 32, p. 289.
207. Nakajima R., Hattari C., Nagawa Y.— *Jap. J. Pharmacol.*, 1971, 21, p. 489.
208. Nakajima R., Take Y., Moria R.— *Jap. J. Pharmacol.*, 1971, 21, p. 497.
209. Nakajima R.— *Takeda Res. Lab.*, 1972, 31, p. 349.
210. Tanayama S., Shirokawa Y., Kanai Y., Suzuoki Z.— *Xenobiotica*, 1974, 33, p. 4.
211. Tanayama S., Kanai Y.— *Xenobiotica*, 1974, 4, p. 49.
212. Tanayama S., Momose S., Takagaki E.— *Xenobiotica*, 1974, 4, p. 56.
213. Tanayama S., Momose S., Kanai Y., Shirakawa Y.— *Xenobiotica*, 1974, 4, p. 219.
214. Tanayama S., Momose S., Kanai Y.— *Xenobiotica*, 1974, 4, p. 229.

215. Kanai Y.— *Xenobiotica*, 1974, 4, p. 441.
216. Nakajima R., Saji Y., Kozato Y., Mikoda R., Tanayama S., Nagawa Y.— *J. Takeda Res. Lab.*, 1973, 32, p. 264.
217. Lathi R., Gall M.— *J. Med. Chem.*, 1976, 49, p. 1064.
218. Borch W.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, S. 1155.
219. Egert H., Janu O.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, S. 1159.
220. Rider J.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, S. 1134.
221. Rider J.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, 23, S. 207.
222. Sawada H.— *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1971, 91, p. 508.
223. Godeneche D., Mechin J., Michelot J., Gailard G., Meyniel G., Berger J.— *C. r. Soc. biol.*, 1970, 163, p. 1767.
224. Rieder J., Wendt G.— In: *The benzodiazepines*. New York : Raven press, 1973, p. 99.
225. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений.— М. : Медицина, 1973.— 288 с.
226. Gillette J., Sasame H.— *Fed. Proc.*, 1965, 24, p. 152.
227. Kamm J., Gillette J.— *Fed. Proc.*, 1963, 22, p. 366.
228. Juchau M.— *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1969, 165, p. 1.
229. Kato R., Oshima T., Takanaka A.— *Mol. Pharmacol.*, 1965, 5, p. 487.
230. Gillette J.— In: *Handbook of experimental pharmacology*. New York : Springer, 1971, pt 2, p. 349.
231. Mason R.— *Fed. Proc.*, 1974, 33, p. 587.
232. Mason R., Holtzman J.— *Biochemistry*, 1975, 14, p. 1626.
233. Karim A., Price E.— *J. Med. Genet.*, 1976, 13, p. 17.
234. Frymoyer J., Jacox R.— *J. Lab. Clin. Med.*, 1973, 62, p. 891.
235. Головенко Н. Я., Богатский А. В., Карасева Т. Л.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1976, № 5, с. 447.
236. Головенко Н. Я., Богатский А. В., Карасева Т. Л.— *Укр. биохим. журн.*, 1978, 50, с. 302.
237. Головенко Н. Я.— *Успехи соврем. биологии*, 1977, 3, с. 429.
238. Головенко Н. Я., Богатский А. В., Орлюк Е. И., Курушин А. И., Карасева Т. Л.— *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 1977, № 7, с. 53.
239. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Карасева Т. Л.— *Вопр. мед. химии*, 1977, 23, с. 92.
240. Bartosek I., Mussini E., Garattinni S.— *Biochem. Pharmacol.*, 1969, 18, p. 2263.
241. Bartosek I., Mussini E., Saronio C., Garattini S.— *Eur. J. Pharmacol.*, 1970, 11, p. 249.
242. Eschenhof E.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, 23, S. 390.
243. Naestoft J., Lund M., Larsen N., Hvidberg E.— *Acta neural. scand.*, 1973, 49, p. 103.
244. Якубовская Л. Н., Богатский А. В., Андронати С. А., Зиньковский В. Г., Головенко Н. Я.— *Хим.-фармац. журн.*, 1979, № 2, с. 84.
245. Середенин С. Б., Головенко Н. Я., Бледнов Ю. А., Зиньковский В. Г., Бадыштов Б. А.— *Хим.-фармац. журн.*, 1978, 10, с. 22.
246. Богатский А. В., Головенко Н. Я.— *Вопр. стереохимии*, 1977, N 7, с. 3.
247. Rendic S., Sunjic V., Kajfez F., Klasing L., Mildner P.— *Chimia*, 1974, 28, p. 232.
248. Corbella A., Gariboldi P., Jommi G.— *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1973, 19, p. 721.
249. Angelis L., Predominanto M., Vertua R.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, 22, S. 1328.
250. Salmona M., Saronio C., Bianchi R., Marcucci F., Mussini E.— *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63, p. 222.
251. Sunjic V., Kajfer F., Stromar J., Blazevic N., Kolbah D.— *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, 10, p. 591.
252. Sunjic V., Kuftinec F., Kajfer F.— *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, 25, p. 340.
253. Gallo N., Bianco V., Doronzo S., Laforgia P.— *Experientia*, 1974, 30, S. 439.
254. Riddich J.— *Clin. Biochem.*, 1973, 6, p. 199.
255. Beniczhyne A., Tasine T.— *Kisérlet. orvostud.*, 1974, 26, p. 553.

256. Lafargue P., Conture J.— Ann. biol. clin., 1974, 32, p. 433.
257. Хирц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1975.— 271 с.
258. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А.— Физиологически актив. вещества, 1975, № 7, с. 79.
259. Speaker J.— J. Chromatogr. Sci., 1974, 12, p. 297.
260. Guelen P., Van der Kleijn E.— Scan, 1973, 2, p. 4.
261. Jatlow P.— Clin. Chem., 1972, 18, p. 526.
262. Baird E., Hailey D., Malcolm S.— Clin. chim. acta, 1973, 48, p. 105.
263. Foster L., Frings C.— Clin. Chem., 1970, 26, p. 177.
264. Bastos M., Kannanen G., Young R., Monforte J., Sunshine J.— Clin. Chem., 1970, 16, p. 931.
265. Clifford J., Smyth W.— Analyst, 1974, 99, p. 241.
266. Van der Kleijn F., Beelen G., Frederick M.— Clin. chim. acta, 1971, 34, p. 345.
267. Cano J., Vignoli L., Viala A.— Ann. pharm. franc., 1967, 25, p. 697.
268. Frings C., Cohen P.— Amer. J. Clin. Pathol., 1971, 56, p. 216.
269. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Коломейченко Г. Ю., Зиньковский В. Г.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1975, № 8, с. 740.
270. Головенко Н. Я., Богатский А. В., Коломейченко Г. Ю., Андронати С. А.— Хим.-фармац. журн., 1976, № 10, с. 14.
271. Weist F.— Arzneimittel-Forsch., 1968, 18, S. 87.
272. Arnold E.— Acta pharmacol. et toxicol., 1975, 36, p. 335.
273. Howard A., Nicklesse G., Hailey D.— J. Chromatogr., 1974, 90, p. 325.
274. Sawada H., Shinohara K.— Arch. Toxicol., 1970, 27, p. 71.
275. Zingales J.— J. Chromatogr., 1971, 61, p. 237.
276. Изотов Б. Н., Волкова И. В., Коломинова Т. Я.— Судеб.-мед. экспертиза, 1972, 15, с. 46.
277. Halot D.— Prod. et prob. pharmas., 1970, 25, p. 175.
278. Богатский А. В., Головенко Н. Я., Андронати С. А., Зиньковский В. Г., Жилина З. И.— Фармакология и токсикология, 1977, № 12, с. 16.
279. Головенко Н. Я., Зиньковский В. Г., Карасева Т. Л., Богатский А. В.— Фармация, 1977, № 4, с. 39.
280. Rodgers D.— J. Chromatogr. Sci., 1974, 12, p. 742.
281. Scott C., Bammer P.— J. Chromatogr. Sci., 1970, 8, p. 446.
282. Duarte R., Paiva A.— Rev. port. farm., 1965, 15, p. 309.
283. Schütz C., Schütz H.— Arch. Toxicol., 1973, 30, p. 183.
284. Gamble J., Assaf R., Makay J., Kennedy M., Hofard P.— Anaesthesia, 1975, 30, p. 159.
285. De Silva J., Bekersky J.— J. Chromatogr., 1974, 99, p. 447.
286. Cano J., Baille A., Viala A.— Arzneimittel-Forsch., 1975, 25, S. 1012.
287. Sadee W., Van der Kleijn E.— J. Pharm. Sci., 1971, 60, p. 135.
288. Hailey D.— J. Chromatogr., 1974, 98, p. 527.
289. Ebel S., Kub-maul H.— Arch. Pharm., 1974, 307, p. 230.
290. Beyer K., Sadee W.— Arzneimittel-Forsch., 1969, 19, S. 1929.
291. Lafarque P.— J. Eur. Tox., 1973, 6, p. 136.
292. Wassel G., Diab A.— Pharmazie, 1973, 28, p. 790.
293. Ganesku I., Varhelyi C., Grinsen G., Boboc L.— Pharmazie, 1976, 31, p. 259.
294. Chang T., Kuhlman C., Schillings R., Sisenwine S., Tio C. Ruelius H.— Experientia, 1973, 29, p. 653.
295. Lauffer S., Schmid E.— Arzneimittel-Forsch., 1969, 19, S. 740.
296. Koechlin B., D'Arconte L.— Analit. Biochem., 1963, 5, p. 195.
297. Lafarque P., Meunier P., Lemontey Y.— J. Chromatogr., 1971, 62, p. 423.
298. Мискиджьян С. П., Кравченко Л. Полярография лекарственных препаратов.— Киев: Виш. школа, 1976.— 230 с.
299. Halvorsen S., Jacobsen E.— Anal. chim. acta, 1972, 59, p. 127.
300. Berry D.— Clin. chim. acta, 1971, 32, p. 235.
301. Clifford J., Smyth M., Smyth W.— Z. Anal. Chem., 1974, 272, S. 198.
302. Barret J., Smyth W., Hart J.— J. Pharm. and Pharmacol., 1974, 26, p. 9.

303. Dixon W., Brooks M., Postma A., Hackman M., Schwartz M.— Fed Proc., 1974, 33, p. 472.
304. Butler V.— Metabolism, 1973, 22, p. 1145.
305. Squire P., Moser.— Biochemistry, 1958, 7, p. 4261.
306. Kubota J., Ueki H.— J. Biochem., 1968, 64, p. 405.
307. White A., Handler P., Smith E. Principles of biochemistry.— New York : Londra, 1964.— 437 p.
308. Nilson J.— Pharm. Intern., 1971, 1, p. 7.
309. Kiehs K., Hansch C., Moore L.— Biochemistry, 1966, 5, p. 2602.
310. Guillot M.— In: West Eur. Symp. Clin. Chem. New York : Elsevier, 1966, p. 13.
311. Strömme J.— Biochem. Pharmacol., 1965, 95, p. 209.
312. Чечер С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина.— Бухарест : Изд-во Акад. наук СРР, 1975.— 183 с.
313. Klotz I., Wolker F.— J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, p. 847.
314. Scatchard G.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1949, 51, p. 660.
315. Krüger-Thieme E., Brünner R.— Antimicrobial. Agents Chemoter, 1965, 3, p. 283.
316. Chignell C.— In: Handbook of experimental pharmacology. Heidelberg etc. : Springer, 1971, p. 187.
317. Головенко Н. Я.— Молекуляр. биология, 1978, 20, с. 22.
318. Müller W., Wollert U.— Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1973, 278, p. 301.
319. Müller W., Wollert U.— Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1973, 280, p. 229.
320. Bell S., Childress S.— J. Org. Chem., 1962, 27, p. 1691.
321. Chignell C.— Mol. Pharmacol., 1969, 5, p. 244.
322. Chignell C.— Mol. Pharmacol., 1969, 5, p. 455.
323. Schellman J.— Accounts Chem. Res., 1968, 1, p. 144.
324. Murrel J. The theory of the electronic spectra of organic molecules.— London : Methuen, 1963.— 453 p.
325. Scheler U. Grundlagen der allgemeine Pharmakologie.— Jena : 1969.— 246 S.
326. Lucek R., Coutinho C.— Mol. Pharmacol., 1976, 12, p. 612.
327. Van der Kleijn E.— Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1969, 179, p. 225.
328. Hansch C., Kiehs K., Lawrence G.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, p. 5770.
329. Kriegstein J., Meiler W., Staab J.— Biochem. Pharmacol., 1972, 21, p. 985.
330. Müller W., Wollert U.— Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1974, 283, p. 7.
331. Barret J., Smyth F., Davidson I.— J. Pharm. and Pharmacol., 1973, 25, p. 387.
332. Sjöholm I., Slödin T.— Biochem. Pharmacol., 1972, 21, p. 3041.
333. Tauford G.— J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, p. 441.
334. Wallevik K.— J. Biol. Chem., 1973, 248, p. 2650.
335. Klotz I., Ayers J.— J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, p. 6178.
336. Müller W., Wollert U.— Mol. Pharmacol., 1975, 11, p. 52.
337. Müller W., Wollert U.— Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1975, 288, p. 11.
338. Bley W., Nuhn P., Benndorf G.— Arch. Pharmaz., 1968, 301, p. 441.
339. Sadee W.— Arch. Pharmaz., 1969, 302, p. 769.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Транквилизаторы — производные 1,4-бенздиазепина — занимают особое место среди применяемых в настоящее время психотропных средств. Их спектр фармакологического действия характеризуется значительной широтой и многообразием терапевтических эффектов, что способствует применению этих препаратов в различных областях медицины.

Для действия транквилизаторов характерно устранение чувства страха, напряженности, беспокойства, тревоги. Нервное беспокойство является наиболее общим показанием для применения бенздиазепинов. Беспокойство — это неуловимый синдром, отображающий психофизиологический ответ, напоминающий страх, но несоответствующий реальности осознанной угрозы. Среди проявлений этого синдрома могут быть психические (раздражительность, напряжение, чрезмерное беспокойство и мрачные представления) и соматические симптомы (пульсация, потоотделение, одышка, частое мочеиспускание, дрожание, усталость, расстройство сна и др.) или различные комбинации обоих симптомов. Беспокойство представляет собой фазовое или эпизодическое расстройство со множественными ослаблениями и обострениями. Некоторые пациенты испытывают преждевременное беспокойство, связанное со специфическими случаями в жизни, другие — спонтанное. Иногда беспокойство приобретает форму отдельных панических атак.

Соответствующая клиническая оценка действия лекарств при состоянии беспокойства больного затруднена, и методы количественной оценки такого синдрома имеют серьезные ограничения. Большинство исследователей оценивают общие клинические изменения по воздействию лекарств на важные специфические симптомы. В этом плане созданы многочисленные стандартизированные шкалы тестов для оценки состояния пациентов. Однако оценка эффективности лекарства подобными методами может еще сильнее усложняться за счет клинического ослабления симптома или изменений жизненной ситуации. Наконец, другие факторы (возраст, пол, раса, а также сила и продолжительность симптомов) могут оказывать влияние на эффективность действия транквилизаторов при лечении чувства страха. К сожалению, невроз, вызванный беспокойством, являющимся наиболее общим показанием к применению

бенздиазепинов.
этими препаратами
целью либо барби-
ты по своему д
точным данным
заторами, трицик
ями [1].
Терапия беспо
лена к эпизодичес
бенздиазепинов мо
или уменьшены, к
особенно те, котор
ликовать дозы.
Депрессия част
тов с невротическ
желаемого эффекта
серьезных случаях
наиболее полезно
или электрошоков
роли при лече
Имеются сообщ
здоровых людей
чески не поддается
анестезированных
ли диазепам ретро
каивающим действ
энтеривенное введ
пексид и другие пр
ствия не оказываю
Практически, н
противосудорожны
кордиамина, стрик
вызванные электр
тических агентов
ские судорги при д
формным припадк
(grand mal). Меха
нов не установле
ных животных пр
ропередатчиков.
кулярные конфи
со сходными рец
Отмеченными
транквилизаторо
заболеваний. В ч
ческих, психомот
припадках. В не
внутривенным
10 0-357

бенздиазепинов, трудно поддается учету эффективности лечения этими препаратами. Обычно в качестве сравнения используют плацебо либо барбитураты или мепробомат. Обычно 1,4-бенздиазепины по своему действию превосходят барбитураты. Однако нет точных данных о их превосходстве над большими транквилизаторами, трициклическими антидепрессантами или их комбинациями [1].

Терапия беспокойства наиболее рациональна, когда приспособлена к эпизодической природе возникающего синдрома. Дозировки бенздиазепинов могут быть увеличены, если симптомы тяжелые, или уменьшены, когда наступает их ослабление. Многие пациенты, особенно те, которые понимают свои расстройства, могут сами регулировать дозы.

Депрессия часто сопутствует невротическим беспокойствам. У пациентов с невротической или реактивной депрессией можно достичь желаемого эффекта также при лечении бенздиазепинами. При более серьезных случаях эндогенной депрессии в терапевтическом лечении наиболее полезно использование трициклических антидепрессантов или электрошоковой терапии. Бенздиазепины не играют значительной роли при лечении шизофрении.

Имеются сообщения [2] о том, что диазепам способен вызывать у здоровых людей потерю памяти (амнезию). Это явление практически не поддается изучению на животных, поэтому исследовано на анестезированных больных. До сих пор остается неясным, вызывает ли диазепам ретроградную амнезию или она связана только с успокаивающим действием препарата. Также непонятно, почему только внутривенное введение диазепама вызывает амнезию. Хлордиазепоксид и другие препараты 1,4-бенздиазепинового рода такого действия не оказывают [3].

Практически, все препараты бенздиазепинового ряда обладают противосудорожным действием и являются антагонистами коразола, кордиамина, стрихнина. Они эффективно предотвращают припадки, вызванные электрошоком или систематическим введением анальгетических агентов [1]. Существует мнение [4, 5], что клоникотонические судорги при действии коразола соответствуют малым эпилептиформным припадкам (*petit mal*), а электросудорожные — большим (*grand mal*). Механизм противосудорожного действия бенздиазепинов не установлен. В результате исследований на экспериментальных животных предполагается изменение кинетики некоторых нейротрансмиттеров. Диазепам и фенилгидантоин имеют близкие молекулярные конфигурации и могут, по-видимому, взаимодействовать со сходными рецепторными участками [6].

Отмеченными особенностями противосудорожного действия транквилизаторов можно объяснить их эффективность в лечении ряда заболеваний. В частности, диазепам эффективен как при миоклонических, психомоторных, так при малых и больших эпилептиформных припадках. В некоторых случаях аналогичное действие достигается внутривенным введением хлордиазепоксида. Препараты обычно

вводят через большую периферическую вену в дозе 5—10 мг/мин до тех пор, пока активность припадков не уменьшается, либо их концентрация в крови пациента составит 0,5 мг/кг. Возникающие при этом в клинике сердечно-сосудистые или респираторные депрессии не связаны с применяемым препаратом [7].

Пероральный прием диазепама пациентами с большими эпилептиформными припадками может использоваться только как профилактическое средство. Для устранения малых эпилептиформных припадков и спазм у детей рекомендуется принятие внутрь нитразепама и клоназепама [8, 9].

Бенздиазепины, как и другие седативные или транквилизирующие средства, эффективны в подавлении алкогольных судорог [10]. Более того, бенздиазепины не вызывают опасных последствий, свойственных фенотиазинам (припадки и гипотензия) и барбитуратам (респираторные депрессии). Особенно эффективны хлордиазепоксид, диазепам и оксазепам, для которых пероральное или внутривенное введение пациентам наиболее благоприятное. Дозировка назначается и устанавливается врачами. При этом неоднократно отмечалось, что назначение фиксированных доз нерационально. При сильных алкогольных судорогах назначается 50—100 мг хлордиазепоксида или 5—20 мг диазепама и повторяется в течение 1 ч до наступления успокоения. Для поддержания седативного эффекта применяются уменьшенные дозы в широких временных интервалах. На ранних стадиях алкогольного синдрома предпочтительна внутривенная терапия, которая может быть заменена пероральной при клиническом выздоровлении.

В литературе нет данных, доказывающих, что долговременная терапия бенздиазепинами при лечении алкогольных абстинентных явлений предохраняет пациентов от рецидива и употребления спиртных напитков. Большинство из них возвращается к употреблению алкоголя, как только выходят из-под контроля. Другие седативные и транквилизирующие средства в этом отношении также не эффективны.

Большие дозы бенздиазепинов вызывают центрогенное снижение тонуса скелетной мускулатуры и могут нарушать координацию движений. Миорелаксанта́ный эффект сопровождается снижением температуры тела и понижением основного обмена [11]. У здоровых и больных нейромышечными расстройствами людей миорелаксация может быть вызвана и обычными дозами бенздиазепинов. Предполагается, что миорелаксанта́ное действие связано не только с неспецифической депрессией центральной нервной системы. Однако механизм проявления этого эффекта, также как и участок организма, ответственный за снижение тонуса скелетной мускулатуры при воздействии бенздиазепинов, неизвестен. У некоторых экспериментальных животных бенздиазепины подавляют полисинаптические рефлекторные пути значительно активнее, чем моносинаптические. Более того, миорелаксанта́ное действие непосредственно связано и с ответной реакцией на введенные вещества спинного мозга [12].

Тот факт, что диазепам может непосредственно угнетать ритмическую активность метонейрона и мышечную функцию у здоровых людей, с одной стороны, и расслаблять спастическую мускулатуру у пациентов с полной перерезкой спинного мозга—с другой, свидетельствует о существовании в организме более чем одного участка, ответственного за миорелаксантное действие. Исходя из противосудорожных и миорелаксантных свойств бенздиазепинов, их с успехом используют при лечении таких миорелаксантных расстройств, как мозговой паралич, множественный склероз, паркинсонизм, черепно-мозговые и спинномозговые повреждения. У таких больных бенздиазепины вызывают частичное облегчение спазматического состояния. Однако дозы, принимаемые больными, сравнительно высокие и вызывают у многих из них чувство вялости и успокоения.

Диазепам приписывается и для облегчения боли и спазм, вызванных растяжением спины, повреждением дисков и др. Бенздиазепины в этом случае по действию превосходят такие миорелаксантные средства, как метокарбамол и хлормезапон.

В некоторых случаях осложнения и смертность при столбняке уменьшается, если бенздиазепины используются в качестве миорелаксантного средства [13, 14]. Диазепам обычно вводится внутривенно в очень больших дозах (до 400 мг в день в течение 50 суток) [15]. При местном столбняке, вызванного у крыс введением тетанотоксина, диазепам вызывает исчезновение фоновой электрической активности и снижает амплитуду, вызванную ею. При общем столбняке введение диазепама сопровождается миорелаксацией, снижением или исчезновением электрической активности в шейных, межреберных мышцах, диафрагме и мышцах интактной и столбнячной конечностях.

Сделан вывод о том, что диазепам угнетает различные системы вегетативных нейронов спинного мозга [16]. В связи с тем что стрихнин подобно столбнячному токсину нарушает постсинаптическое и гиперполяризационное торможение, производные бенздиазепина используют для симптоматического облегчения пациентов со стрихниновым отравлением.

Наряду с транквилизирующим действием бенздиазепины оказывают отчетливое активирующее влияние на поведение животных, которое характеризуется усилением спонтанной двигательной активности, потенцированием стимулирующего действия фенамина, интенсификацией оператного поведения [16]. Важным фрагментом в изучении действия транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда на эмоциональную сферу является определение агрессивного поведения животных. Подобно нейролептикам бенздиазепины ослабляют агрессивность животных и облегчают их приручение. Например, хлордиазепоксид и диазепам способствуют превращению кошек и обезьян в более «контактных» животных. Эти препараты эффективны и при искусственно спровоцированной агрессии [17]. В отдельных случаях бенздиазепины могут стимулировать агрессивное поведение животных.

Местом действия бенздиазепинов при снятии тревожных состояний в поведенческих реакциях и проявлении агрессивности животных служит лимбическая система мозга и особенно миндалевидный комплекс.

Большинство транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда не обладает ярко выраженными снотворными свойствами. Они, как правило, вызывают сонливость и усиливают действие снотворных и наркотических веществ. Наиболее выраженным эффектом по тесту потенцирования гексеналового сна обладают 7-нитропроизводные бенздиазепина (нитразепам, флунитразепам и клоназепам).

При рациональном подходе к фармакотерапии расстройства сна учитываются различные факторы [18, 19]. Когда указывают на лекарственную терапию бессоницы гипнотиками, нитразепам и флюразепам имеют некоторые преимущества. Оказалось, что введение пациентам бенздиазепинов уменьшает у них такие неприятные ощущения, как сновидения, мигание век.

Флюразепам и нитразепам в клинике обычно используются как гипнотики. Почти во всех случаях 30 мг флюразепама улучшает состояние больного при симптоматической бессоннице. Он мало отличается от других гипнотиков, однако остается эффективным при хронической терапии [20].

Нитразепам обычно применяют в клинике для лечения бессоницы, вызванной хроническим ревматизмом [21], сосудистыми нарушениями головного мозга [22], различными типами неврастения, шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, инволюционной и сосудистой депрессией [23]. Нитразепам показан для удлинения и углубления сна у больных с вегетативной дисфункцией при наличии коронарной недостаточности, бронхиальной астмы, язвы желудка, кишечных спазмов и болезней желчного пузыря [24].

Эффективность хлордиазепоксида и диазепама как гипнотиков не установлена. Тем не менее при сравнительном изучении действия хлордиазепоксида и плацебо на сон здоровых людей в возрасте 21—35 лет в течение 28 дней показало [25], что хлордиазепоксид, применяемый за 20 мин до сна, вызывал удлинение продолжительности сна в первые два-три дня. При восстановлении прежней продолжительности сна наблюдалось изменение его структуры: укорочение периода низкочастотного и фазы десинхронизированного сна при одновременном значительном удлинении стадии сна. Изменения структуры сна сохранялись в течение недели после отмены хлордиазепоксида.

Лечение сомнабулизма и ночных кошмаров может быть эффективным при использовании диазепама [1]. Оксазепам улучшает дневной сон, однако не делает его физиологически эквивалентным ночному сну [26].

Зонами действий бенздиазепинов в центральной нервной системе, ответственными за снотворный эффект, по-видимому, являются некоторые ядра ствола и особенно четвертый желудочек [27].

Введение экспериментальным животным или людям седативно-

гипнотических средств в достаточно высоких дозах, как правило, подавляет кровообращение и дыхание. Бенздиазепины сравнительно мягкие средства, так как только очень большие дозы вызывают незначительную степень сердечно-сосудистой и респираторной депрессии [28]. Такие же дозы барбитуратов могут вызвать серьезные осложнения (ослабление работы сердца, гипотензию). В некоторых случаях после быстрого введения диазепама зарегистрированы эпизоды брадикардии. У животных аналогичный эффект может быть вызван введением только одного пропиленгликоля [29]. Таким образом, растворитель может быть частичной причиной брадикардии при быстром введении лекарств.

Действие бенздиазепинов на сердечный ритм зависит прежде всего от центральной нервной системы. Так, введение 0,175—2,8 мг/кг диазепама приводит к подавлению рефлекторной брадикардии, вызванной электрическим раздражением нерва *sinus caroticus*, но не периферического отрезка правого блуждающего нерва. Эффект диазепама не проявляется также в исследованиях на децеребрированных животных. Согласно [30], действие диазепама на сердечный ритм имеет центральное происхождение и опосредуется через передний мозг, в частности через миндалевидные ядра и область амоноа рога, активность которых подавляется диазепамом.

Последние опыты и клинические исследования [31, 32] показали, что бенздиазепины могут расширять коронарные сосуды и усиливать кровоток. Коронарнорасширяющее действие транквилизаторов связано с их непосредственным действием на коронарные артерии и не зависит от внесердечных гуморальных или нервных механизмов. Несмотря на то что перорально введенные бенздиазепины обеспечивают симптоматическое облегчение для некоторых больных грудной жабой, их клиническое улучшение, вероятно, связано с центральным эффектом (снятие тревоги и др.), а не с прямым влиянием на миокардиальный ток крови [32].

Длительное применение в стационарных и амбулаторных условиях минимальных доз бенздиазепинов (0,015 мг хлордиазепоксида и 0,0075 мг диазепама в сутки) больными гипертонической болезнью, с псевдоневрастеническими и тревожно-депрессивными синдромами способствует нормализации мозгового кровообращения и нейродинамики [33]. При внутримышечном и внутривенном введениях диазепама больным вегетососудистой дистонией, гипертонической и ишемической болезнями сердца происходит урежение пульса, умеренное снижение систолического и диастолического давлений. Закономерных сдвигов со стороны электрокардиограммы при разовом и длительном использовании препарата не наблюдалось [34].

Диазепам и нитразепам в токсических дозах вызывают у мышей уменьшение частоты дыхания. Данный эффект особенно ярко выражен при использовании препаратов в виде растворов или суспензий [35]. Для лечения бронхита, эмфиземы легких, астмы и других заболеваний патентируются фармацевтические составы в таблетках для приема внутрь. В качестве активных ингредиентов используют

комбинации 25—50 г хлорпромазина и 5—10 мг нитразепама [36]. Однако не рекомендуется назначать нитразепам больным с обострением хронического и обструктивного бронхита в связи с угнетением дыхания [37]. В то же время диазепам в умеренных дозах не противопоказан к применению больными бронхиальной астмой даже в состоянии астматического статуса [38]. Следует с осторожностью назначать роженицам внутривенное введение диазепама, так как он вызывает снижение PO_2 на 25%, которое может представить опасность для плода [39].

Транквилизаторы бенздиазепинового ряда успешно используются и в других областях медицины — терапии, хирургии, гинекологии, акушерстве и дерматологии.

Основную роль в возникновении наркоза играет угнетение деятельности ретикулярной формации ствола мозга. Установлено, что стимуляция ретикулярной формации может быть причиной угнетения корковых нейронов и что существуют сложные отношения между ретикулярной формацией и процессами сознания [40]. Из группы транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда наиболее распространены в анестезиологии хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам и оксазепам. Они применяются в анестезиологической практике при бессоннице, для премедикации, при введении в наркоз, для поддержания наркоза и в послеоперационный период. Обычно эффективные дозы диазепама и хлордиазепоксида, используемые перед хирургическими операциями с общей анестезией, составляют 10 и 100 мг соответственно. Больным пожилого возраста рекомендуется вводить более низкие дозы.

Премедикация транквилизаторами может осуществляться внутримышечно, внутривенно и перорально. Однако внутривенное введение бенздиазепинов позволяет существенно снизить частоту возникновения и тяжесть течения посталкогольного делирия, возникающего после проведения внутривенного введения 80%-ного этанола как наркоза [41].

В урологической практике применяется дикалий хлоразепат, который в дозе 50—100 мг вводится с атропином (0,5 мг) или атропином и пентазоцином (30—60 мг). Больные после такого введения обычно спокойны и безразличны, но не засыпают. В послеоперационный период сохраняется анальгезия, безразличие и амнезия. Дикалий хлоразепат рекомендуется [42] использовать для операций средней и большой длительности, особенно у больных сердечно-сосудистой системой и психосоматическими нарушениями, так как здесь не наблюдаются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания. Совместное введение для премедикации хлоразепата и анальгетиков больным с циррозом печени, острым гепатитом, алкогольной гепатопатией также дает положительные результаты [42].

При хирургических вмешательствах для премедикации в гинекологии и офтальмологии с успехом применяются флюнитразепам [43], лоразепам [44] или комбинации смесей из различных бензди-

зепинов [45]. Особенно эффективны бенздиазепины (диазепам, флуразепам, хлордиазепоксид) в потенцировании и пролонгировании действия таких стероидных наркотических средств, как предгнанолон, альфаксолон, альтезин и др. [46].

Внутривенное введение бенздиазепинов облегчает проведение бронхоскопии, лорингоскопии [47] и эндоскопии желудочно-кишечного тракта [48]. Обычно бенздиазепины вводятся совместно с местными анестетиками и наркотиками.

В случае вводного наркоза бенздиазепины можно применять в комбинации с общепринятыми наркотическими средствами. Наиболее изучен в этом отношении диазепам. Его, как правило, вводят внутривенно в дозе 0,14—1 мг/кг через 40—60 мин после введения больным наркотирующей смеси [22]. Диазепам вызывает наркоз с полным исключением сознания, сохранением спонтанного дыхания, стабильности артериального давления, тонуса жевательных мышц и трахеоглотидного рефлекса. Время пробуждения после наркоза равнялось в среднем 55 мин [49]. В некоторых случаях введение диазепама предшествует наркозу [50]. Рекомендуется также включение диазепама в комплекс общего наркоза при переломах, когда необходима транспортировка пострадавшего, что затрудняется наличием болевого синдрома [51].

В послеоперационный период бенздиазепины назначаются пациентам в различных дозах в качестве профилактики. Обычно прием транквилизаторов сочетают с другими лекарственными средствами [52]. Однако следует с осторожностью назначать диазепам в послеоперационный период тем больным, у которых нежелательна гиперперистальтика тонкого кишечника [53].

Более ритмичная сократительная деятельность изолированных сегментов матки женщин во время операции под влиянием бенздиазепинов позволяет использовать их в гинекологии и акушерстве [54]. В большинстве исследований не отмечено существенного влияния бенздиазепинов на плод, хотя у некоторых новорожденных обнаруживаются в крови высокие концентрации препаратов. В некоторых случаях диазепам изменял сердечную деятельность плода, которая затем постоянно восстанавливалась [55]. При общей дозе 5—10 мг диазепам вызывает успокоение рожениц, но может сопровождаться тахикардией у плода [56]. При совместном внутривенном введении гидралазина и диазепама, используемых для профилактики эклампсии в родах у рожениц с тяжелой формой нефропатии, наблюдается тенденция к гипотермии у новорожденных [57]. Введение крысам внутрь диазепама в течение всей беременности может оказать более существенное действие на плод, что выражается в изменении их поведенческих реакций [58].

Дикалий хлоразепат назначается в дозе 15 мг в день женщинам в последней трети беременности для устранения повышенной раздражительности и эмоциональности, расстройств сна, а также для предупреждения вторичных психических отклонений на почве пережитой акушерской травмы [59]. Он оказывает хорошее психопрофиллак-

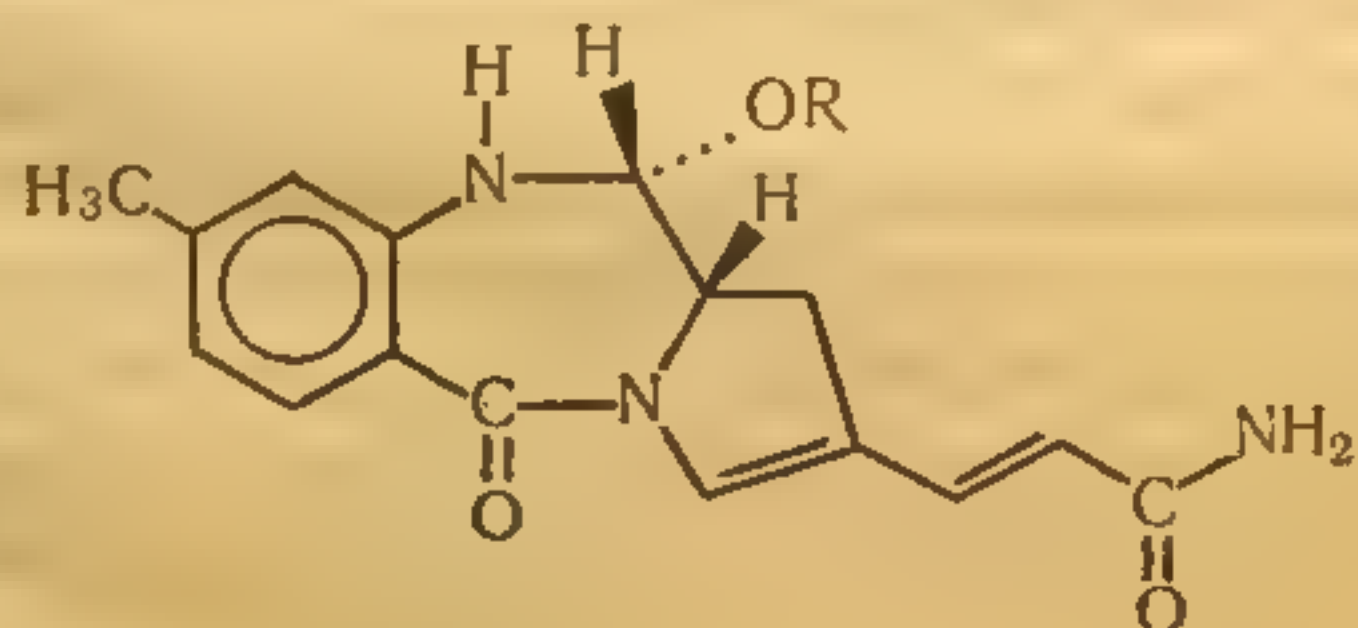
тическое действие на роды, уменьшает их длительность. Для лечения климактерических, послеродовых и постабортивных расстройств, пре- и интерменструальных синдромов, расстройств, вызванных применением гормональных противозачаточных средств, используется медазепам [60]. Во всех случаях дозы бенздиазепинов незначительны. Очень большие дозы назначают при токсикозах во время беременности [1].

Употребление бесплодными женщинами бенздиазепинов на протяжении 47 недель способствовало возникновению беременности. По-видимому, этот эффект может быть объяснен психотерапией, хотя авторы [61] не исключают влияния и самих препаратов.

Бенздиазепины не обладают выраженной анальгетической активностью, но в больших дозах усиливают действие болеутоляющих веществ [62].

Диазепам (10 мг) вызывает значительное уменьшение как объема желудочной секреции, так и секреции соляной кислоты. Угнетающее действие препарата в больных язвенной болезнью кишечника продолжается в течение 3 ч [63]. Диазепам совместно с дипирамидом оказывал на больных с гастродуоденопатией, колитом и холициститом отчетливое болеутоляющее и спазмолитическое действие [64]. Медазепам эффективен при лечении функциональных спазмов кишечника [65]. На основании лабораторных исследований и клинических наблюдений предложены различные составы в таблетках, желатиновых капсулах, растворах, сиропах, суспензиях и т. д. Для перорального или ректального употребления пациентам с заболеваниями пищеварительного тракта в качестве активных ингредиентов предлагается диазепам и бромид пропантемина в соотношении 1 : 3 [66].

Бенздиазепины в клинической практике используются также для устранения неврологических симптомов при хронических заболеваниях печени (оксазепам), для снижения уровня гидрокартизона в крови больных [67] и лечения детей, страдающих ночным недержанием мочи (нитразепам) [68]. Больных с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, крапивницей, зудом, отеком Квинке и др.) с выраженным эмоциональным комплексом лечат оксазепамом [69]. Медазепам назначается [70] по 5 мг утром и 10 мг на ночь при различных формах перестезии глотки (ощущение комка, волоса и т. д.), параллельно ликвидируя причину, вызванную перестезией. Бенздиазепины до некоторой степени можно считать и противоопухолевыми средствами, так как антибиотик антрамицин и его метильный аналог



$R = H$ (антрамицин),

$R = CH_3$ (метилантрамицин),

проявляющие эти свойства, весьма близки по структуре с рассматриваемыми соединениями [71].

На основании представленных результатов по фармакологии и клинического применения бенздиазепинов можно прийти к заключению, что до настоящего времени это одни из лучших средств при лечении состояний тревоги и беспокойства. Барбитураты и мепробомат менее эффективны, дают больше осложнений и вызывают тяжелые отравления при передозировках. В отличие от барбитуратов бенздиазепины не вызывают значительной индукции гидроксилирующего комплекса микросом печени.

Сейчас нет полного доказательства клинического превосходства одного бенздиазепина над другими. Обычно эквивалентные дозы существующих препаратов в равной степени эффективны. У отдельных пациентов дозы, вызывающие равноценный эффект, значительно варьируют, что обуславливается скоростью и полнотой абсорбции, метаболизмом и выведением используемых средств. В большинстве случаев эти параметры для каждого больного не известны и должны устанавливаться на основе фармакокинетических данных, индивидуальных потребностей и клинического ответа.

Вместе с тем многообразие клинических форм психоневротических нарушений и развивающееся профилактическое направление в медицине требуют наличия достаточно широкого набора транквилизаторов с различными спектрами фармакологического действия. Сочетая в себе все виды действия, каждый препарат имеет свои, свойственные лишь ему количественные соотношения отдельных компонентов, что и определяет своеобразие его эффекта. Так, у диазепама транквилизирующее действие сочетается с отчетливым активирующим и умеренным снотворным, у оксазепама транквилизирующий эффект дополняется снотворным компонентом без активирующего проявления. Для лоразепама характерно сочетание выраженного транквилизирующего действия со значительным гипоседативным эффектом. Хлордиазепоксид и медазепам — препараты с мягким транквилизирующим действием. Нитразепам и флуразепам обладают избирательным снотворным, а клоназепам — противосудорожным профилем действия, для которых транквилизирующий эффект является желательным, но второстепенным дополнением [72]. Отмеченные особенности фармакологической активности отдельных препаратов бенздиазепаинового ряда также определяются своеобразием их лечебного эффекта.

По спектру фармакологической активности феназепам подобен другим транквилизаторам бенздиазепаинового ряда [73]. Наиболее активен он по тестам антагонизма с коразолом ($ЭД_{50} = 0,037$ мг/кг) и тиосемикарбазидом ($ЭД_{50} = 0,032$ мг/кг); в несколько более высоких дозах потенцирует снотворное действие барбитуратов. Антиагрессивное действие препарата проявляется при дозе 0,2 мг/кг. Феназепам по всем видам действия превосходит диазепам и нитразепам. В наибольшей степени он сходен с лоразепамом.

При увеличении доз феназепама наблюдается иная, чем в случае нитразепама, последовательность развития эффектов. Так, в фармакологическом спектре нитразепама основным является седативно-гипнотическое действие, а за ним следуют противосудорожные эффекты по тестам антагонизма с коразолом и тиосемикарбазидом. В случае феназепама, как указывалось выше, доминирующим эффектом будет антагонизм с тиосемикарбазидом и коразолом. Феназепам превосходит лоразепам по тестам антагонизма с тиосемикарбазидом, потенцирования гексеналового сна и антиагрессивному действию, в то же время имея несколько меньшую по сравнению с лоразепамом противосудорожную активность по тестам антагонизма с коразолом и максимального электрошока. Миорелаксантные проявления действия феназепама и лоразепама практически одинаковы.

Весьма важной характеристикой фармакологического спектра феназепама является высокая дифференцированность и избирательность эффектов. Транквилизирующие, гипно-седативные, противосудорожные и миорелаксантные эффекты значительно отставлены друг от друга по уровню доз. Это делает возможным избирательное достижение желаемого эффекта, обуславливает большую терапевтическую широту препарата.

В условиях конфликтной ситуации феназепам нормализует поведение крыс, устраняет беспокойство и напряжение, нарушения электрокардиограмм, дыхание. В дозах 0,5—1,0 мг/кг снимает угнетающее влияние «внешнего торможения», купируя напряжение, беспокойство и страх. По этому проявлению действия феназепам превосходит хлордиазепоксид, диазепам и нитразепам и не уступает лоразепаму.

По снотворному эффекту феназепам предпочтительнее большинства других транквилизаторов.

Феназепам характеризуется весьма низкой токсичностью: при внутрибрюшинном введении ЛД₅₀ составляет 620 (410÷930) для мышей и 720 (600÷864) мг/кг для крыс. При введении внутрь токсичность выражена в еще меньшей степени.

Действие феназепама весьма тщательно изучалось в клинике [74—75]. Больные получали препарат в виде таблеток с содержанием 0,0005, 0,001 и 0,0025 г. Феназепам оказался весьма эффективным психофармакологическим средством при лечении неврозов, особенно неврастении, психосоматических заболеваний и хронического алкоголизма. По данным клинического изучения его относят к наиболее активным из применяемых в настоящее время транквилизаторам. По своему анксиолитическому действию феназепам превосходит большинство других транквилизаторов бенздиазепинового ряда. Он с успехом применяется при различных состояниях с преобладанием тревоги не только невротического, но и психотического уровня.

Как известно, транквилизаторы применяются при лечении психозов лишь в качестве вспомогательных средств. В этом отношении феназепам является исключением, так как он может быть использован в качестве основного эффективного и безопас-

ного средства при лечении психотических состояний, плохо поддающихся терапии другими психотропными средствами [75].

При клиническом изучении феназепама отмечались побочные эффекты, характерные и для других транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда, связанные с миорелаксantным и гипноседативным действием препарата. У некоторых пациентов, принимавших феназепам, наблюдалась вялость, сонливость в дневные часы, головокружение и мышечная слабость. Частота возникновения и выраженность этих эффектов находилась в прямой зависимости от величины дозы и частоты применения препарата.

У пожилых людей перечисленные побочные эффекты возникают чаще. Нежелательные последствия исчезают после прекращения наращивания доз и по мере увеличения сроков лечения. Противопоказаниями к применению феназепама является тяжелая миастения, выраженные нарушения функций печени и почек.

Таким образом, новый отечественный транквилизатор относится к высокоэффективным и безопасным психотропным средствам.

Несмотря на то что из обширной группы транквилизаторов производные 1,4-бенздиазепина получили наиболее широкую известность и распространение в лечебной практике, нельзя не указать на некоторые нежелательные эффекты и побочные явления, которые они вызывают. Наиболее общим побочным эффектом, вызываемым бенздиазепинами, считается чрезмерная депрессия центральной нервной системы. Проявление ее выражается в мышечной слабости, атаксии, сонливости, утомляемости и дизартрии. Степень и частоту перечисляемых явлений трудно подсчитать, поскольку они зависят от дозы и прекращаются при ее уменьшении или когда лекарство выводится из организма. Лабораторные исследования показали, что чрезмерная депрессия центральной нервной системы более всего характерна для пожилых пациентов и злостных курильщиков, а также для больных, у которых отмечены низкие концентрации сывороточного альбумина.

Скорость реакции, моторная координация и умственные функции при действии бенздиазепинов нарушаются в зависимости от принятой дозы. Особенно эти результаты необходимо учитывать лицам, занятым управлением транспортных средств.

В очень редких случаях зарегистрировано, что производные бенздиазепина могут вызывать расстройство сна, включая гипнотические галлюцинации и ночные кошмары. В работах [76] диазепаму приписывалось формирование у пациентов мыслей о самоубийстве. Бенздиазепины, как оказалось, могут вызывать «парадоксальное» возбуждение, враждебность, гнев и иногда даже агрессивность [1]. Частота названных психических реакций не установлена.

Внутривенное введение некоторых бенздиазепинов вызывало у 3,5% пациентов воспаление вен за счет осаждения частиц лекарства в крови или в результате действия растворителя (пропиленгликоля). Внутримышечное введение препаратов болезненно и вызывает повышение содержания в крови креатинфосфокиназы [77].

Следует иметь ■ виду, что после длительного применения транквилизаторов может возникнуть абстиненция, или «синдром отмены». При этом у больных появляются беспокойство, ажитация и даже судорожные припадки. Поэтому у больных, длительно получавших бенздиазепины в больших дозах, не следует прекращать лечение сразу, а снижать дозы постепенно [11].

Злоупотребление бенздиазепинами в течение длительного времени или в больших дозах может вызвать физиологическое привыкание. Злоупотребление психотропными средствами связано не только с их фармакологическими свойствами, но и с предрасполагающими факторами личности, социальными условиями и реальным наличием определенных препаратов [78]. Чрезмерное увлечение бенздиазепинами и привыкание к ним происходит реже, чем при лечении барбитуратами, метаквилонем, глутетемидом, мепробаматом и др. Серьезные осложнения при передозировке бенздиазепинами также наблюдаются реже, чем при употреблении других средств.

Большие дозы бенздиазепинов хотя и редко, но могут вызывать смертельный исход. Некоторые статистические данные показывают [79], что при острых отравлениях бенздиазепинами на долю диазепам приходится 141 случай, а нитразепам 133. В 1966 — 1972 гг. из 302 зарегистрированных отравлений на нитразепам приходится 0,8, а на снотворные — около 10% всех наблюдаемых отравлений [80]. Часто отравления происходят в случае применения одного препарата, реже — в сочетании с другими: барбитуратами [80], алкоголем [81], хлорофосом [82] и пр. При остром отравлении бенздиазепинами наблюдается угнетение центральной нервной системы, атаксия, кома, мышечная гипотония, исчезновение поверхностных и глубоких рефлексов, а ■ отдельных случаях — снижение артериального давления и тахикардия [79]. Зрачки сужены со слабой реакцией на свет.

Лечение отравлений бенздиазепинами и другими лекарственными средствами мало отличается друг от друга. При тяжелых отравлениях хлордиазепоксидом необходимо вводить декстрозу, затем гель-форсированный диурез и гемодиализ. Применение анальгетиков не рекомендуют [83]. Когда отравление наступило от нитразепам, хорошо связавшегося с плазмой крови, применение диуретиков или гемодиализа не эффективно [80].

Точный механизм действия бенздиазепинов, как уже указывалось, остается до сих пор не выясненным. Учитывая, что препараты этого ряда непосредственно действуют на нейрональные системы мозга, значительная часть работ посвящена выяснению действия бенздиазепинов на медиаторы. Оказалось [84], что они изменяют уровень и скорость оборота в нервной ткани таких известных медиаторов, как норэпинефрин, 5-окситриптами, дофамин, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Некоторые центральные медиаторные системы играют значительную роль в генезе патологических состояний, например норэпинефрин в генезе стресса [85], 5-окситриптами в проявлении тревоги, сна [86] и контроле

судорожных явлений [87]. Отсюда и предположение, что седативное, противосудорожное и противотревожное свойства бенздиазепинов связаны с их действием на медиаторы, что впоследствии и подтвердилось в опытах [88—90].

Наибольший интерес вызывает ГАМК-медиатор синаптического торможения. Установлено, что диазепам усиливает пресинаптическое торможение мотонейронов в спинном мозге [91]. Обнаруженное явление было характерным и для других бенздиазепинов, которые впоследствии стали связывать с медиаторными свойствами ГАМК в синаптических процессах. Более того, между бенздиазепинами и бикикуллином наблюдается взаимный антагонизм по отношению к пресинаптическому ингибированию. Бикикуллин, как известно, является антагонистом ГАМК, что достигается их стереохимическим соответствием, т. е. потому, что фрагмент его молекулы изостеричен биологически активной конформации ГАМК, позволяющей ей занимать часть рецептора [92]. Имеются также сообщения о непосредственном активировании бенздиазепинами ГАМК-рецепторов [93].

Микроионофоретичное подведение к нейронам соматосенсорной коры мозга кроликов хлордиазепоксиды и ГАМК уменьшало усиление импульсной активности, вызванной глутаматом. Препарат потенцировал тормозящие эффекты ГАМК на спонтанную или вызванную нейрональную активность [94]. Авторы считают, что бенздиазепины и ГАМК не являются антагонистами. Клоназепам, лоразепам, диазепам и медазепам способны предотвращать судороги, индуцируемые недостатком ГАМК, что коррелирует с их влиянием на восстановительный период внутрикортикальных ответов, регистрируемых у кошек.

Диазепам усиливал ингибирующее действие ГАМК на спонтанную активность сенсомоторных нейронов коры мозга кроликов. Поскольку диазепам не изменял подобного действия других нейромедиаторов (ацетилхолина, глутамата, глицина), сделан вывод [95], что влияние диазепама на ГАМК-эргические процессы носит специфический характер. Так как препарат влияет на эффекты эндогенной и экзогенной ГАМК, то, вероятно, местом действия бенздиазепина являются постсинаптические рецепторы ГАМК.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе усиления бенздиазепинами ГАМК-эргического ингибирования, также не известны. Бенздиазепины не взаимодействуют с участками синапсом, имеющих высокое сродство к ^3H -бикикуллину, а также не угнетают нейрональный и глиальный захваты ГАМК [96]. По-видимому, их действие вызвано увеличением сродства нейрональных мембран к ГАМК. Однако прямых доказательств такого предположения [97] не имеется.

Пожалуй, наиболее интересными результатами в изучении механизма действия 1,4-бенздиазепинов являются установления в мозге экспериментальных животных и человека специфических к этим соединениям рецепторов, посредством которых и реализуется их

физиологическая активность [98—100]. Для изучения свойств бензодиазепиновых рецепторов их обычно выделяют из головного мозга животных дифференциальным центрифугированием. Как правило, рецепторы содержат фракцию синапсом с нервными окончаниями, митохондриями и микросомами. Разделение гомогената мозга крыс на отдельные фракции с последующим инкубированием с ^3H -дiazепамом свидетельствует о их различном сродстве к этому соединению [99, 101]. Связывание ^3H -дiazепама было максимальным для фракции синапсом, значительно меньшим — для митохондрий и микросом. Насыщение рецепторов наблюдалось при концентрации соединения около 10^2 нмоль/л. Сродство препарата к рецепторам мозга крыс в большей степени проявлялось в коре головного мозга и в меньшей — в хвостатом ядре и мозжечке.

Для оптимального связывания ^3H -дiazепама необходимо присутствие одновалентных ионов, так как 10 нмол. раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты понижал процесс на 20%. Внесение в инкубационную среду ионов натрия, калия и лития повышало на 21—29% связывание diaзепам очищенной фракции синапсом.

Высокие концентрации α -химотрипсина в значительной степени понижали сродство рецепторов diaзепам [101]. Папаин и трипсин, а также фосфолипаза А оказывали несколько меньшее действие на процесс связывания. На основании этих данных, а также того, что нейраминидаза уменьшает сродство рецепторов к diaзепаму, сделано заключение, что участки связывания препарата включают белки, фосфолипиды и N-ацетилнейраминаковую кислоту.

Построение графиков Скэтчарда показало [98], что ^3H -diazепам связывается синапсом мозга крыс в одном участке (с константой диссоциации комплекса $2,6 \cdot 10^{-9}$ моль/л), а общее количество связывающих участков на 1 г исходной ткани равно 18. При данном взаимодействии кооперативность отсутствует. При определении связывания diaзепам с десятью различными областями мозга крыс установлено, что лобная и затылочная доли обладали наибольшим, а ствол мозга — наименьшим сродством к соединениям. Изучение степени вытеснения diaзепам, связанного с синапсом, другими бензодиазепинами и медиаторами позволило сделать вывод, что участок, связывающий diaзепам, обладает высокой специфичностью.

Константа ингибирования связывания ^3H -diazепама составляла 6,3, клоназепам — 1,5, лоразепам — 2,7, нитразепам — 2,8 ммоль/л. Активность нитразепам была близкой к diaзепаму. Среди мало активных соединений выделены медазепам (константа ингибирования 600 ммоль/л), хлордiazепоксид (220 ммоль/л) и оксазепам (14 ммоль/л). В работе [98] также установлено, что наибольшая плотность участков, связывающих diaзепам, находится в коре головного мозга крыс. Далее по убывающей плотности идут гипоталамус, мозжечок, средний мозг, гиппокамп, полосатое тело, продолговатый мозг и спинной мозг.

Анализ более ста других соединений (нейромедиаторов, α - и β -адреноблокаторов, антигистаминов, нейролептиков, опиатов

и других анальгетиков, холинэргических веществ и антагонистов серотонина) не выявил у них значительного сродства к рецепторам, связывающим диазепам [102]. Эти вещества обладают низкой константой ингибирования связывания диазепама мембранами переднего мозга крыс.

Температура инкубационной среды оказывает значительное влияние на процесс связывания ^3H -диазепама бенздиазепиновыми рецепторами [103]. При температуре 0°C специфическое связывание соединения составляло 90% общего, а при 37°C — около 10%. Построение графиков Аррениуса показало, что уже при температуре 18°C происходят конформационные изменения соответствующих рецепторов.

По данным [103], в отличие от [101], некоторые другие органы крыс также способны в незначительной степени связывать диазепам. Немеченый диазепам и другие бенздиазепины вытесняли его радиоактивный аналог, который был связан с митохондриями печени, почек и легких крыс. Вещество Ro 4884, которое очень слабо вытесняло диазепам, связанный с мембранами мозга, обладало чрезвычайно выраженной способностью вытеснять диазепам, связанный с митохондриями почек. В то же время клоназепам — сильный ингибитор взаимодействия диазепама с мембранами мозга — слабо влиял на сродство последнего к митохондриям почек. Специфическое связывание ^3H -диазепама с препаратами толстого и тонкого кишечника, а также скелетных мышц не выявлено. Трипсин и химотрипсин полностью подавляли специфическое связывание диазепама с препаратами мозга и почек. Таким образом, рецепторы для бенздиазепинов отличаются от всех известных в мозгу рецепторов, с которыми взаимодействуют нейромедиаторы.

Связывание бенздиазепинов в мозге крыс зависит и от их стереохимических свойств. Об этом свидетельствуют данные взаимодействия энантиомеров ^3H -оксазепама с фракцией синапсом коры головного мозга крыс [104]. Оказалось, что константа связывания (+)-оксазепама в десять раз выше аналогичного показателя, рассчитанного для (—)-оксазепама, что совпадает с их анксиолитическим эффектом.

Эволюционные аспекты развития бенздиазепиновых рецепторов рассмотрены в работе [105]. Нервную ткань различных животных гомогенизировали и из нее выделяли синапсомы. Специфичность связывания ^3H -диазепама оценивали после его добавления в концентрации $1,9 \cdot 10^{-9}$ моль/л в среду, содержащую синапсомы. Для установления неспецифического связывания ^3H -диазепам добавляли после инкубации синапсомом с немеченым лоразепамом ($3 \cdot 10^{-6}$ моль/л).

В случае ткани беспозвоночных и круглоротых рыб (миксина) специфическое связывание препарата было в восемь—десять раз выше, чем неспецифическое, и составляло менее 0,4 пмоль/г ткани (табл. 29). У прочих рыб специфическое связывание диазепама возрастало до 1,6, а количество рецепторов — до 9—13 пмоль/г. Исклю-

чение составляла камбала, у которой количество рецепторов достигало 22 пмоль/г. Константа сродства у рыб довольно высокая.

По показателям IC_{50} из трех видов животных к лоразепаму наиболее чувствительны голуби, к оксазепаму — мыши, к диазепаму — мыши и голуби и к хлордиазепоксиду — треска. Такие результаты получены [22] в дополнительной серии опытов, и на их основании сделаны интересные и весьма важные выводы. Во-первых, эндогенным лигандом не могут быть ацетилхолин, норадреналин,

Таблица 29. Специфическое связывание 3H -диазепама нервной тканью беспозвоночных и позвоночных животных [105]

Животное	Количество связавшегося 3H -диазепама, пмоль/г ткани	Количество диазепамовых рецепторов, пмоль/г ткани	Константа сродства, нмоль/л	IC_{50} для клоназепама *, нмоль/л
Дождевой червь	<0,4	<3	—	—
Мокрица	<0,4	<3	—	—
Омар	<0,4	<3	—	—
Саранча	<0,4	<3	—	—
Миксина	<0,4	<3	—	—
Угорь	1,6	9	5,8	1,1
Камбала	4,0	22	5,9	2,3
Треска	1,6	13	6,3	1,7
Жаба	5,9	16	1,7	Н. о **
Лягушка	3,5	14	3,4	1,9
Черепаша	4,8	20	2,7	Н. о
Ящерица	4,5	18	1,9	1,1
Голубь	5,6	34	4,1	2,7
Курица	6,6	28	3,6	2,3
Чайка	7,1	21	3,4	1,9
Мышь	9,9	35	2,7	2,7
Хомяк	13,6	41	3,6	2,6
Крыса	10,7	27	2,8	Н. о
Кошка	8,5	38	3,7	Н. о
Собака	5,9	14	2,8	1,8
Свинья	8,3	37	3,1	2,9
Корова	8,0	28	3,6	Н. о

* Концентрация клоназепама, предупреждающая связывание 3H -диазепама на 50%.

** Не определялось.

дофамин, серотонин, ГАМК или глицин, которые в значительных количествах найдены в нейронах беспозвоночных животных [106, 107]. Во вторых, ими не могут быть и опиатные рецепторы, так как последние для дегидроморфина примерно в одинаковом количестве находятся в нервной ткани беспозвоночных и позвоночных животных [108]. В-третьих, бенздиазепиновые рецепторы в эволюционном аспекте появились в более поздний период, начиная с костистых рыб, и модифицировались у высших позвоночных животных.

Кроме видовых различий в связывании диазепамов отмечены [109] и внутривидовые, достоверные только в опытах с мембранами

гиппокампа, ГМК
двух линий
способных
В некоторых
вещь процессы
рами в мозге
в частности
ции усиливает
ществено не
ГАМК не взаи
препарата, но
мации рецеп
генного лиган
ные участки.

Изучены процес
[112]. В этом случ
лезни сердца и не
коры и мозжечка
проводились как
«замороженных»
мозга. Отмечено,
вания 3H -диазепам
а минимальная —
не отличались по

Такие вещества
нин, ГАМК, бикук
фрин и другие, в к
связывания 3H -диа
время бенздиазепи
с рецепторами (таб

Здесь же пре
взаимодействия д
макологическая д
изводных. Следую
работ [98, 102—10

Специфически
не только в опыта
ного введения мь
активного матери
ходилось на фр
специфичным, та

главной зада
является устано
эндогенного лига
лись первые пуб

гиппокампа, гипоталамуса, среднего мозга и продолговатого мозга двух линий крыс. Такие различия обусловлены числом участков, способных связывать бенздиазепины.

В некоторых исследованиях [110, 111] сделана попытка сопоставить процессы связывания бенздиазепинов специфическими рецепторами в мозге животных с медиаторными функциями ряда веществ, в частности ГАМК. Показано, что ГАМК в зависимости от концентрации усиливает сродство ^3H -флунитразепама к рецепторам, но существенно не влияет на коэффициент связывания. Следовательно, ГАМК не взаимодействует непосредственно с участками связывания препарата, но может увеличивать сродство путем изменения конформации рецептора, либо снижать синтез или высвобождением эндогенного лиганда, конкурирующего с флунитразепамом за рецепторные участки.

Изучены процессы связывания бенздиазепинов в мозге человека [112]. В этом случае был использован мозг людей, умерших от болезни сердца и не принимавших при жизни бенздиазепинов. Участки коры и мозжечка через 2—4 ч после смерти замораживали. Опыты проводились как на «свежих» (1—2 ч после удаления), так и на «замороженных» (через 1—5 недель после удаления) препаратах мозга. Отмечено, что максимальная концентрация участков связывания ^3H -дiazепама наблюдается в коре головного мозга, в мозжечке, а минимальная — в стволе и мозолистом теле. Замороженные ткани не отличались по чувствительности от свежесыведенных.

Такие вещества, как фенобарбитал, мепробамат, глицин, стрихнин, ГАМК, биксукуллин, морфин, серотонин, дофамин, норэпинефрин и другие, в концентрации 10^{-6} моль/л не ингибируют процесс связывания ^3H -дiazепама с рецепторами мозга человека. В то же время бенздиазепины конкурируют за место связи ^3H -дiazепама с рецепторами (табл. 30).

Здесь же представлены результаты ингибирования процесса взаимодействия diaзeпaмa с рецепторами мозга крыс, а также фармакологическая активность используемых бенздиазепиновых производных. Следует отметить, что в большинстве ранее рассмотренных работ [98, 102—104, 110] авторы наблюдали определенную зависимость между фармакологической активностью препаратов и их сродством к бенздиазепиновым рецепторам.

Специфические бенздиазепиновые рецепторы идентифицированы не только в опытах *in vitro*, но и *in vivo* [112]. Так, после внутривенного введения мышам ^3H -флунитразепама около 60% всего радиоактивного материала, зарегистрированного в мозге животных, приходилось на фракцию синапсом. Связывание препарата было специфичным, так как уменьшалось при введении животным немеченого флунитразепама, клоназепама, diaзeпaмa и хлордиазепоксида.

Главной задачей исследователей, работающих в этой области, является установление структуры веществ, выполняющих роль эндогенного лиганда бенздиазепиновых рецепторов. Сейчас появились первые публикации, касающиеся этой проблемы. Так, из бычье-

Таблица 30. Сродство препаратов бенздиазепинового ряда к специфическим рецепторам, а также их терапевтическая и фармакологическая активность [112]

Препарат	Константа ингибирования связывания ^3H -дiazепама корой мозга, нмоль/л		Антагонизм с коразолом в организме мышей (ЕД ₅₀), мкмоль/кг	Нарушение координации у хошей (ЕД), мкмоль/кг·мин ⁻¹	Средняя терапевтическая доза, мкмоль/день	Антагонизм с электрошоком у мышей (ЕД ₅₀), мкмоль/кг
	человека	крысы				
Клоназепам	0,87±0,07	1,5	0,95	0,16	11,7	6,3
Флунитразепам	2,2±0,5	2,8	0,32	0,06	7,9	2,5
Лоразепам	2,3±0,3	2,7	0,62	0,78	7,7	6,2
Ro 11-7800	2,3±0,1	1,9	—	—	—	—
Триазолам	2,4±0,2	2,8	—	—	3,2	—
Диазепам	7,4±0,8	6,3	7,00	0,70	26,0	34,9
Нитразепам	9,2±0,8	6,4	2,50	0,36	27,0	17,8
Флуразепам	11±1	11,0	4,70	4,70	53,0	47,2
Оксазепам	19±2	14,0	2,40	3,50	157,0	139,4
Бромазепам	21±1	12,0	2,20	0,63	57,0	6,3
Хлоразепат	44±6	41,0	5,70	1,14	64,0	56,8
Хлордиазепоксид	360±50	220,0	23,80	6,00	134,0	119,0
Медазепам	880±60	600,0	22,80	13,00	85,0	65,1

го мозга получен экстракт, который способен тормозить связывание ^3H -дiazепама фракцией синапсом коры головного мозга крыс [113]. Торможение в десять раз превышало аналогичный процесс, наблюдаемый для клеток печени. Путем хроматографирования из экстракта выделена фракция, имеющая наименьшую молекулярную массу, но ее активность в десять раз превышала таковую исходного экстракта. Кинетический анализ торможения связывания свидетельствовал о наличии конкурентного ингибирования процесса. С помощью тонкослойной хроматографии показано, что фактор торможения связывания имеет два молекулярных состояния и распределяется дискретно.

Из мозга крыс также выделен фактор, препятствующий связыванию ^3H -дiazепама с мембранами фракции синапсом мозга этих животных [114]. Показано, что содержание фактора не одинаково в различных областях мозга и периферических органов. Наибольшая его активность обнаружена в новой коре и гиппокампе. Частично очищенный фактор торможения имеет низкую молекулярную массу (500 дальтон) и не инактивируется протеолитическими ферментами. Вероятно, в ближайшее время будет идентифицирован естественный лиганд бенздиазепиновых рецепторов, и модификация его структуры позволит получить более эффективные психотропные средства.

- СТАСОН
1. ...
 2. ...
 3. ...
 4. ...
 5. Banatier R.
 6. Greenblatt D.
 7. Greenblatt D.
 8. Вольф М. психиатрии
 9. Turner M., 16, p. 97.
 10. Greenblatt D.
 11. Закусов В. Е. 214 с.
 12. Przybyla A.
 13. Satyades J.
 14. Tempero K.
 15. Chean P., M.
 16. Вихляев Ю. с. 268.
 17. Вихляев Ю. I. ства. Токсикогния).
 18. Greenblatt D.
 19. Kales A., Kales
 20. Jons M., Mast
 21. Ковач Л. — Ве
 22. Молчанов Г. М. пин психическ
 23. Ciuresy T. — M
 24. Rosner R. — Me
 25. Hartman E., Cr
 26. Ehrentein W. —
 27. Gaillard J., Sch
 28. Rao S., Sherbar
 29. Sharer L., Kutt
 30. Hockman C., L
 31. 314.
 32. Abel R., Reis R
 33. Ikram H., Rubi
 34. 1971, с. 18. Райский В. А. с. 35.
 35. Bradschaw E.,
 36. Thomas V., P
 37. Model D., Br
 38. Heinonen J., M
 39. Huch R., Huch
 40. Krnjevic K. —
 41. Isaac M., Pan
 42. 15, p. 141.
 43. Heully F., Lau
 44. Coleman A., Sc
 45. Gestin Y., An
 46. Domke H., Gyerme

Т а б л и ц а 30. Сродство препаратов бенздиазепинового ряда к специфическим рецепторам, а также их терапевтическая и фармакологическая активность [112]

Препарат	Константа ингибирования связывания ^3H -диазепама корой мозга, нмоль/л		Антагонизм с коразолом в организме мышей (ED_{50}), мкмоль/кг	Нарушение координации у кошек (ED), мкмоль/кг · мин ⁻¹	Средняя терапевтическая доза, мкмоль/день	Антагонизм с электрошоком у мышей (ED_{50}), мкмоль/кг
	человека	крысы				
Клоназепам	0,87±0,07	1,5	0,95	0,16	11,7	6,3
Флунитразепам	2,2±0,5	2,8	0,32	0,06	7,9	2,5
Лоразепам	2,3±0,3	2,7	0,62	0,78	7,7	6,2
Ro 11-7800	2,3±0,1	1,9	—	—	—	—
Триазолам	2,4±0,2	2,8	—	—	3,2	—
Диазепам	7,4±0,8	6,3	7,00	0,70	26,0	34,9
Нитразепам	9,2±0,8	6,4	2,50	0,36	27,0	17,8
Флуразепам	11±1	11,0	4,70	4,70	53,0	47,2
Оксазепам	19±2	14,0	2,40	3,50	157,0	139,4
Бромазепам	21±1	12,0	2,20	0,63	57,0	6,3
Хлоразепат	44±6	41,0	5,70	1,14	64,0	56,8
Хлордиазепоксид	360±50	220,0	23,80	6,00	134,0	119,0
Медазепам	880±60	600,0	22,80	13,00	85,0	65,1

го мозга получен экстракт, который способен тормозить связывание ^3H -диазепама фракцией синапсом коры головного мозга крыс [113]. Торможение в десять раз превышало аналогичный процесс, наблюдаемый для клеток печени. Путем хроматографирования из экстракта выделена фракция, имеющая наименьшую молекулярную массу, но ее активность в десять раз превышала таковую исходного экстракта. Кинетический анализ торможения связывания свидетельствовал о наличии конкурентного ингибирования процесса. С помощью тонкослойной хроматографии показано, что фактор торможения связывания имеет два молекулярных состояния и распределяется дискретно.

Из мозга крыс также выделен фактор, препятствующий связыванию ^3H -диазепама с мембранами фракции синапсом мозга этих животных [114]. Показано, что содержание фактора не одинаково в различных областях мозга и периферических органов. Наибольшая его активность обнаружена в новой коре и гиппокампе. Частично очищенный фактор торможения имеет низкую молекулярную массу (500 дальтон) и не ингибируется протеолитическими ферментами. Вероятно, в ближайшее время будет идентифицирован естественный лиганд бенздиазепиновых рецепторов, и модификация его структуры позволит получить более эффективные психотропные средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Greenblatt D., Shader R.— N. Engl. J. Med., 1974, 291, p. 1239.
2. McClish A.— Can. Anaesth. Soc. J., 1966, 13, p. 562.
3. Dundee J., Haslett W.— Brit. J. Anaesth., 1970, 42, p. 217.
4. Berger F., Hendley C., Ludwig B.— J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1956, 116, p. 337.
5. Banziger R.— Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1965, 154, p. 131.
6. Greenblatt D., Shader R.— N. Engl. J. Med., 1974, 291, p. 1011.
7. Greenblatt D., Koch-Weser J.— Amer. J. Med. Sci., 1971, 127, p. 1297.
8. Вольф М. Ш., Прокудин В. И., Юркова И. А.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1973, 13, с. 1724.
9. Turner M., Fejerman N., Schuguresky M.— Acta neurol. latinoamer., 1970, 16, p. 97.
10. Greenblatt D., Greenblatt M.— J. Clin. Pharmacol., 1972, 12, p. 429.
11. Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов.— М.: Медицина, 1973.— 214 с.
12. Przybyla A., Wang S. C.— J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1968, 163, p. 439.
13. Satyades J.— Antiseptic, 1969, 66, p. 182.
14. Tempero K.— Amer. J. Med. Sci., 1973, 266, p. 4.
15. Chean P., Moh P., Fend P.— Singapore Med. J., 1972, 13, p. 163.
16. Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Фармакология и токсикология, 1971, 34, с. 268.
17. Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— В кн.: Фармакология. Химиотерапевт. средства. Токсикология. 1966. М., 1968. (Итоги науки и техники. Сер. Биология).
18. Greenblatt D., Shader R.— Ann. Intern. Med., 1972, 77, p. 91.
19. Kales A., Kales J.— N. Engl. J. Med., 1973, 290, p. 487.
20. Jons M., Masterton J.— Pharmacology, 1974, 11, p. 358.
21. Ковач Л.— Венгр. фармакотерапия, 1971, 3, с. 167.
22. Молчанов Г. М., Федоров В. И.— В кн.: Вопросы клиники, патологии и терапии психических заболеваний. М.: Медицина, 1972, 302 с.
23. Ciuresy T.— Medicamentum, 1972, 26, p. 21.
24. Rosner R.— Medicamentum, 1970, 11, p. 19.
25. Hartman E., Cravens J.— Psychopharmacologia, 1973, 3, p. 233.
26. Ehrentein W.— Arzneimittelforsch., 1969, 19, S. 1656.
27. Gaillard J., Schelz P., Tissot R.— Psychopharmacologia, 1973, 6, p. 207.
28. Rao S., Sherbanink R., Prasad K.— Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14, p. 182.
29. Sharer L., Kutt H.— Arch. Neurol., 1971, 24, p. 169.
30. Hockman C., Livingston K.— Neuropharmacology, 1971, 10, N 3, p. 307—314.
31. Abel R., Reis R., Staroscik R.— Brit. J. Pharmacol., 1970, 38, p. 620.
32. Ikram H., Rubin A., Jewkes R.— Brit. Heart. J., 1973, 35, p. 626.
33. Коляпин А. Г.— В кн.: Невропатология и психиатрия. Киев, Наук. думка, 1971, с. 18.
34. Райский В. А., Розонов Ю. Б., Чичканов Г. Г.— Терапевт. арх., 1973, 48, с. 35.
35. Bradschaw E., Gluery B.— Brit. J. Anaesth., 1971, 43, p. 747.
36. Thomas V., Porter P. Пат. 1300486 (Великобритания).— Оpubл. 20.12.72.
37. Model D.— Brit. J. Diseases Chest, 1973, 67, p. 128.
38. Heinonen J., Muittou A.— Anaesthesia, 1972, 27, p. 374.
39. Huch R., Huch A.— Lancet, 1974, N 7881, p. 1267.
40. Krnjevic K.— Anaesthesiology, 1971, 34, p. 215.
41. Isaac M., Pandit S., Dundee J., Galway J.— Acta anaesthesiol. scand., 1971, 15, p. 141.
42. Heully F., Laurent G.— Ann. med. Nancy, 1971, 10, p. 1643.
43. Coleman A., Sees L. S.— Afr. Med. J., 1974, 48, p. 862—864.
44. Gestin Y.— Ann. anesthésiol. franç., 1973, 14, p. 425.
45. Domke H., Krüger K.— Medicamentum, 1974, 30, p. 2.
46. Gyermek L.— Life Sci., 1974, 14, p. 1433.

47. Duncan A., Barr A., Marshall P.— Brit. J. Anaesth., 1973, 45, p. 1150.
48. Ludlam R., Bennett J.— Lancet, 1971, N 7738, p. 1397.
49. Rochet D.— J. Med. Caen., 1974, 9, p. 103.
50. Baker A.— Anaesthesia, 1969, 24, p. 388.
51. Barrios B.— Rev. esp. anesthesiol., reanim., 1968, 15, p. 576.
52. Coppel D., Bovill J., Dundee J.— Anaesthesia, 1973, 28, p. 293.
53. Pictrobeno P., Scotti A., Venchli G.— Acta anaesthesiol. ital., 1969, 20, p. 778.
54. Pentynski J., Sysa J., Sokol H.— Ginek. Pol., 1971, 42, p. 1287.
55. Scher J., Hailey D., Beard R.— J. Obstet. and Gynaecol. Brit. Common., 1972, 79, p. 635.
56. Yeh S., Paul R., Corbero L., Hom E.— Obstet. and Gynaecol., 1974, 43, p. 363.
57. Joyce D., Kenyon V.— J. Obstet. and Gynaecol. Brit. Common., 1972, 79, p. 250.
58. Любимов Б. И., Смольникова Н. М., Стрекалова С. Н.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1974, 78, с. 64.
59. Poirer C., Picavet B., Bonley B.— Lilde med., 1972, 17, p. 1481.
60. Notter A.— Lyon med., 1971, 225, p. 767.
61. Rogers S., Wheatley D., Galbraith W.— J. Psychosom. Res., 1970, 14, p. 383.
62. Tennesy M., Sawgnok J.— Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1973, 204, p. 77.
63. Berbaum D., Karmeli F.— Gut, 1971, 12, p. 616.
64. Mononi G., Ricci F.— Minerva med., 1971, 62, p. 301.
65. Heully F., Laurent J.— Amer. med. Nancy, 1972, 11, p. 725.
66. Lerner J., Megrath R. Пат. 3700774 (США).
67. Ogamo T., Kimura K., Takazawa T., Tanaguchi H.— Can. Anaesth. Soc. J., 1969, 16, p. 209.
68. Wasz-Höckest O.— Brit. Med. J., 1971, 5, p. 443.
69. Boneri-Atem S., Brahim D., Curi J.— Psychosomates, 1971, 12, p. 46.
70. Ammar-Khodja A.— Rev. med. Toulouse, 1970, 6, p. 1535.
71. Blazevic N., Kaifer F., Sunjic V., Koblah D.— Farm. glas., 1972, 28, p. 293.
72. Клыгуль Т. А.— В кн.: Синтез и механизм действия физиологически активных веществ. Одесса, 1976, с. 149.
73. Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А.— Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ., 1978, № 3, с. 2.
74. Руденко Г. М., Шатрова Н. Т., Лепяхин В. К.— Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ., 1978, № 3, с. 7.
75. Нуллер Ю. Л., Тоцилов В. А.— Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ., 1978, № 6, с. 17.
76. Hall R., Joffe J.— Amer. J. Psychiatry, 1972, 129, p. 738.
77. Langdon D., Harlam J., Bailey R.— JAMA, 1973, 223, p. 184.
78. Peters U.— Therapie Woche, 1971, 21, p. 428.
79. Ravagnan R., Carrassai P., Chiello A.— Aust. rianim., 1971, 12, p. 211.
80. Chapalla Z.— Bull. med. ley. et toxicol. med., 1973, 16, p. 351.
81. Горбунов Ф. Е.— Нарушение мозгового кровообращения, 1971, вып. 3, с. 68.
82. Актунов В. К.— Врачеб. дело, 1972, № 8, с. 118.
83. Engelmann L., Köhler U.— Dtsch Gesundheitsn., 1971, 26, S. 435.
84. Haefely W.— Agents and actions, 1977, 7, p. 353.
85. Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T.— Life Sci., 1968, 7, p. 107.
86. Wise C., Berger B., Stein L.— Dis. Nerv. Syst. Suppl., 1970, 31, p. 34.
87. Jenner P., Chadwick D., Reynolds E., Marsden C.— J. Pharm. Pharmacol., 1975, 27, p. 705.
88. Librink P., Corrodi H., Fuxe K.— Eur. J. Pharmacol., 1974, 26, p. 35.
89. Consolo S., Ladinsky H., Peri G., Garattini S.— Eur. J. Pharmacol., 1974, 27, p. 266.
90. Curtis D., Game C., Lodge D.— Brit. J. Pharmacol., 1976, 56, p. 307.
91. Schmidt R., Vogel E., Zimmermann M.— Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. and Exp. Pathol., 1967, 258, p. 69.
92. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения.— Л.: Наука, 1977.— 27 с.
93. Polc P., Haefely W.— Experientia, 1977, 33, p. 809.
94. Koshechkin S., Ostrovskaya R.— Nature, 1977, 269, p. 72.

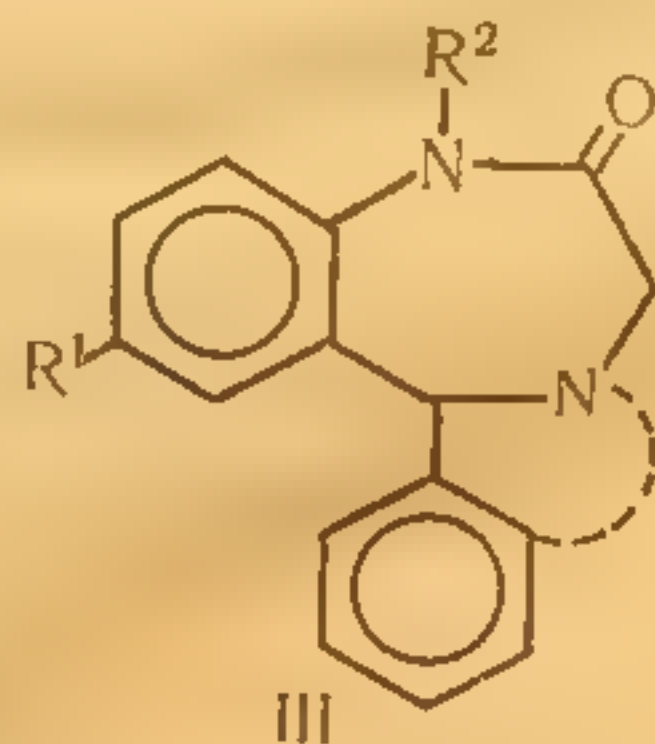
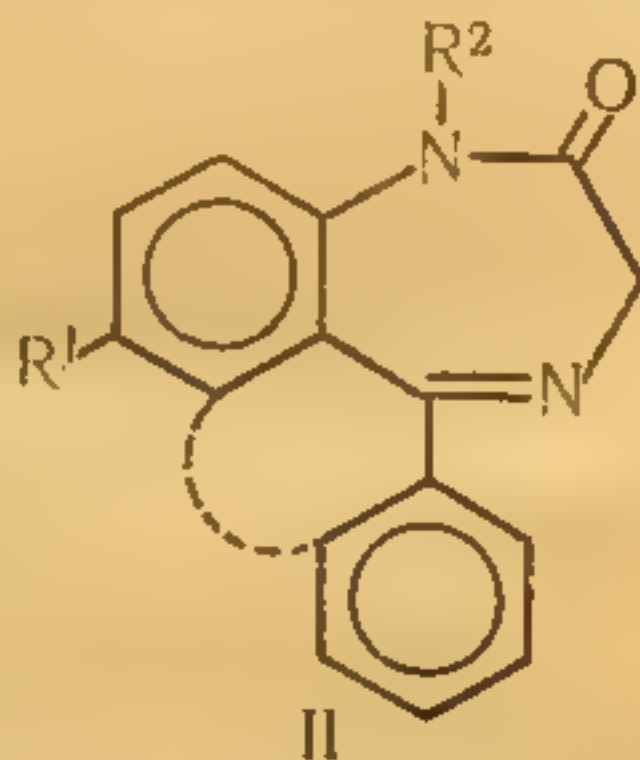
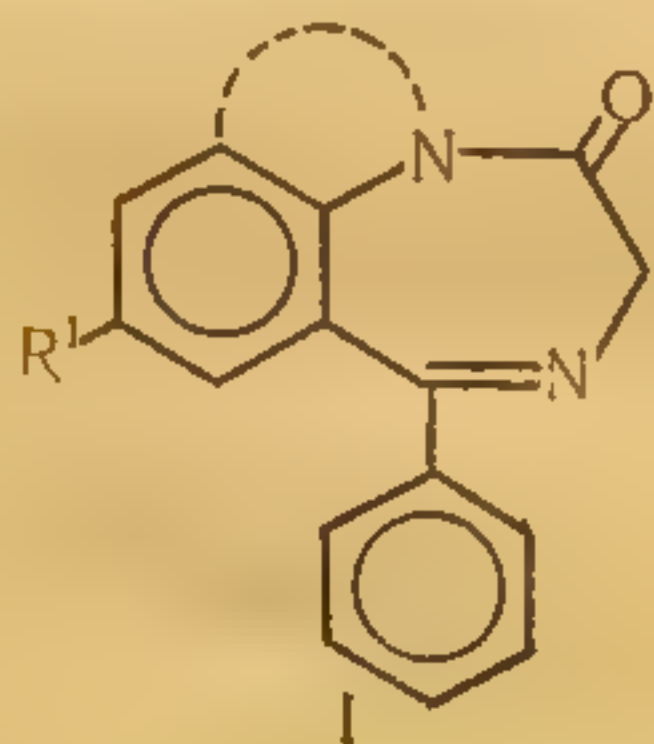
95. Zakusov V., Ostrovskaya R., Koshechkin S., Markovich V., Molodavkin L., Voronina T.— Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1977, 229, p. 313.
96. Moehler H., Okada T.— Nature, 1977, 267, p. 65.
97. Gallager D.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 49, p. 133.
98. Squires R., Braestrup C.— Nature, 1977, 266, p. 732.
99. Möhler H., Okada T.— Science, 1977, 198, p. 849.
100. Möehler H., Okada T.— Life Sci., 1977, 20, p. 2102.
101. Bosmann B., Case K., Distefano P.— FEBS Lett., 1977, 82, p. 368.
102. Braestrup C., Squires R.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 48, p. 263.
103. Braestrup C., Squires R.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1977, 74, p. 3805.
104. Waddington J., Owen F.— Neuropharmacology, 1978, 17, p. 215.
105. Nielsen M., Braestrup C., Squires R.— Brain Res., 1978, 141, p. 342.
106. Gerschenfeld H.— Physiol. Revs., 1973, 53, p. 1.
107. McMillan D.— Psychopharmacologia, 1973, 30, p. 61.
108. Pert C., Aposhian D., Snyder S.— Brain Res., 1974, 75, p. 356.
109. Robertson H., Martin J., Candy J.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 50, p. 455.
110. Wastek G., Speth R., Reisine T., Yamamura H.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 50, p. 445.
111. Brunaud M., Vallee E.— Phycol. med., 1978, 10, p. 79.
Möhler H., Okada T.— Life Sci., 1978, 22, p. 985.
112. Chang R., Snyder S.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 48, p. 213.
113. Marangos R., Paul S., Greenlaw P., Goodwin F., Skolnick P.— Life Sci., 1978, 22, p. 1893.
114. Karobath M., Sperk G., Schönbeck G.— Eur. J. Pharmacol., 1978, 48, p. 323.

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Изучение связи структура—активность в рядах биологически активных веществ — важный этап на пути целенаправленного «конструирования» молекул новых препаратов с необходимым комплексом фармакологических свойств. Уже в начале 60-х годов в ходе интенсивных исследований в области химии и фармакологии 1,4-бенздиазепинов, развернувшихся вслед за открытием хлордиазепоксида и внедрением его в медицинскую практику, предпринимались попытки определения ключевой структуры, обеспечивающей фармакологические свойства нового класса транквилизаторов [1]. В последующие годы был установлен ряд эмпирических корреляций между структурой и активностью 1,4-бенздиазепинов.

ЭМПИРИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И АКТИВНОСТЬЮ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Синтез и изучение свойств 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов и прежде всего 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов позволили прийти к заключению, что структура 4-окисей 7-замещенных 2-алкиламино-5-арил-3Н-1,4-бенздиазепинов не является оптимальной. Дальнейший прогресс в химии и фармакологии 1,4-бенздиазепинов и родственных структур показал, что носителями чрезвычайно интересных фармакологических свойств могут быть также более сложные структуры — 1,4-бенздиазепины с аннелированными ядрами (триазолобенздиазепины, оксазолобенздиазепины и др.). В то же время некоторые из подобных систем, например I—III



по-видимому, не могут быть источниками препаратов, заслуживающих внимания с точки зрения их психотропных свойств [2].

Влияние заместителя ■ положении 7. Один из первых выводов, касающихся влияния структуры 1,4-бенздиазепинов на их активность, сделан относительно роли заместителя в положении 7 [3—5]. Электроноакцепторные заместители в положении 7 приводят к повышению активности, а электронодонорные — к понижению. Роль заместителя в определении уровня активности по различным фармакологическим тестам (по различным видам действия) неодинакова, что, вероятно, обусловлено различием механизмов, лежащих в основе соответствующих эффектов [4].

Влияние заместителя в положении 5. Наиболее активные транквилизаторы найдены среди 5-арил- либо 5-гетарил-(пиридил, тиенил, индолил и др.)-1,4-бенздиазепинов. Оптимальной активностью обладают соединения, содержащие у атома C_5 бензольное ядро с атомами галогенов или другими электроноакцепторными группами в орто-положении. Введение атомов галогенов в орто-положение кольца C приводит к существенному (в 2—5 раз) повышению активности бенздиазепинов по тесту антагонизма с коразолом.

Мета- и пара-изомеры бенздиазепинов проявляют значительно более низкую активность по всем видам действия. Некоторые из соединений подобного типа практически неактивны как транквилизаторы. Интересно, что актив-

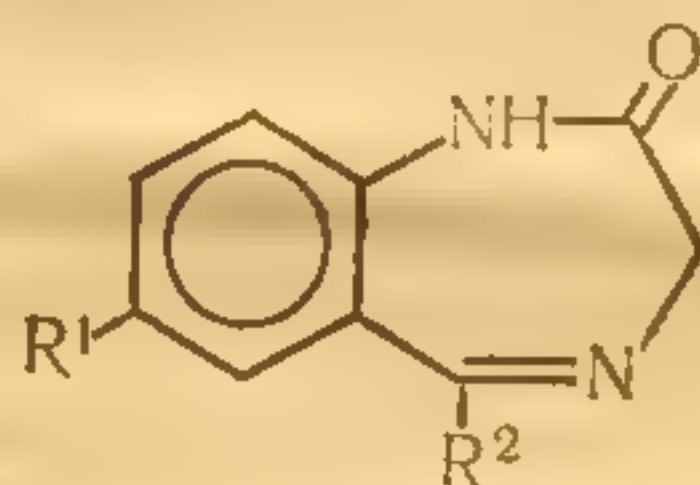
ность по тесту антагонизма с коразолом 5-(орто-галоген)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов практически не зависит от природы галогена в орто-положении кольца C .

В то же время степень уменьшения активности бенздиазепинов при перемещении атомов галогенов из орто- в мета- и пара-положения, по-видимому, определяется природой атома галогена: чем более электроотрицателен атом галогена, тем менее активны пара-изомеры по сравнению с орто-изомерами (табл. 31).

Влияние связи $N_4 \rightarrow O$. Окисление 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов до соответствующих 4-окисей сопровождается, как правило, снижением активности [5].

Влияние двойной связи $N_4 \rightarrow C_5$. Переход от 3Н-1,4-бенздиазепинов к 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинам, как уже указывалось, привел к более активным препаратам, нежели хлордиазепоксид

Т а б л и ц а 31. Активность
5-(галогено)фенил-1,2-дигидро-3Н-
1,4-бенздиазепин-2-онов



R^1	R^2	ЭД ₅₀ , мг/кг по тесту ан- тагонизма с коразолом	Лите- ратура
Cl	C_6H_5	0,35	[4]
Br	C_6H_5	0,11	[4]
Cl	<i>o</i> - FC_6H_4	0,08	[2]
Cl	<i>m</i> - FC_6H_4	4,20	[2]
Cl	<i>n</i> - FC_6H_4	800,00	[2]
Cl	<i>o</i> - ClC_6H_4	0,07	[4]
Cl	<i>o</i> - BrC_6H_4	0,07	[4]
Br	<i>o</i> - ClC_6H_4	0,04	[4]
Br	<i>m</i> - ClC_6H_4	7,50	[4]
Br	<i>n</i> - ClC_6H_4	12,80	[4]
Br	<i>o</i> - BrC_6H_4	0,05	[4]
Br	<i>m</i> - BrC_6H_4	46,00	[4]
Br	<i>n</i> - BrC_6H_4	1,15	[4]

и его аналоги. Интересно было выяснить, имеет ли принципиальное значение для проявления 1,4-бенздиазепинами психотропных свойств наличие двойной связи в положении 4—5. Эксперименты на животных показали, что тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны проявляют активность по тем же тестам, что и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, уступая последним по уровню активности [6]. Однако мы установили, что в организме животных тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны окисляются до дигидро-1,4-бенздиазепин-2-онов [7]. Поэтому окончательного вывода о роли двойной связи $N_4—C_5$ в определении активности 1,4-бенздиазепинов пока сделать нельзя, поскольку фармакологический эффект тетрагидробенздиазепинов может быть обусловлен в определенной степени или полностью действием на центральную нервную систему их метаболитов — дигидробенздиазепинонов.

Влияние заместителей в положении 3. Спектр фармакологической активности 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов качественно сходен со спектром 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, незамещенных в положении 3. Природа заместителей у атома C_3 оказывает существенное влияние на уровень активности бенздиазепинов, причем иногда различное по отдельным видам действия. 3-Алкилпроизводные обладают значительно меньшей активностью по сравнению с незамещенными у атома C_3 веществами. С увеличением объема алкильного радикала активность убывает. Активность хиральных 1,4-бенздиазепинов зависит от их конфигурации. Так, левовращающий изомер (*D*-форма) 3-пропил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он обладает большей по сравнению с правовращающим изомером активностью по тесту антагонизма с коразолом [8].

Введение гидроксильной группы в положение 31,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепиновой системы приводит к неоднозначному изменению активности по отдельным видам действия. По антагонизму с коразолом, по тесту максимального электрошока и угнетению ориентировочных реакций активность 3-оксипроизводных в ряде случаев ниже активности незамещенных в положении 3 аналогов. Однако по тестам потенцирования гексеналового сна и нарушения координации движений 3-оксипроизводные более активны. 3-Ацил-оксипроизводные, как правило, менее активны, чем соответствующие 3-оксипроизводные. 3-Арилиден- и 3-гетарилиденпроизводные менее активны, чем незамещенные в положении 3 бенздиазепиноны [9]. Но некоторые представители данного типа производных 1,4-бенздиазепина, обладая достаточно высокой активностью по основным видам действия, проявляют низкую активность по тем видам действия, которые для транквилизаторов считаются побочными. Это делает перспективным изучение такого рода соединений с целью изыскания так называемых дневных транквилизаторов.

Влияние группировки в положении 2. Замещение карбонильной группы в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах на тиокарбонильную либо метиленовую группу приводит к ослаблению актив-

ности, хотя характер действия препаратов на центральную нервную систему принципиально не изменяется [5].

Замещение у атома N₁ на метильную группу чаще всего приводит к увеличению активности. Введение в это положение более объемных заместителей сопровождается снижением уровня активности. В некоторых случаях могут получаться практически неактивные производные. Замещение атома водорода в положении 1 на некоторые группы (карбамоильную, ацильные и др.) иногда дает эффект пролонгации действия таких производных 1,4-бенздиазепина.

Влияние аннелированных циклов. Среди большого количества 1,4-бенздиазепинов с аннелированными циклами наибольший фармакологический и клинический интерес представляют системы с аннелированными гетероциклами в положениях 1, 2, и 3, 4. Симметричные триазолобенздиазепины (триаолоам, алпразолоам и пр.) как транквилизаторы превосходят по активности диазепам [1].

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИЗУЧЕНИИ СВЯЗИ СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА

В работах [5, 10] сделана попытка количественного выражения связи между активностью и физико-химическими параметрами 1,4-бенздиазепинов. Была отмечена связь между фармакологической активностью 7-замещенных 5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов по седативному и противосудорожному видам действия с потенциалами полуволны полярографического восстановления этих соединений. С увеличением отрицательного значения потенциала активность снижалась [10]. Так как полярографическое восстановление азометиновой связи протекает тем легче, чем ниже электронная плотность связи (другими словами, чем ниже отрицательный заряд на атоме N₄), следовательно, активность изученных 7-замещенных 5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов уменьшается с увеличением отрицательного заряда на атоме N₄. Этот же вывод можно сделать из соотношения между активностью и относительными потенциалами полунейтрализации веществ данного ряда, характеризующими основность атома N₄ в них. Показано также, что в различных рядах 7-замещенных 5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов активность увеличивается с уменьшением дипольных моментов соединений [10].

Сарразином и сотрудниками [11] получено корреляционное уравнение, связывающее активность 1,4-бенздиазепинов различной структуры по тесту антагонизма с максимальным электрошоком с зарядом на атоме N₄:

$$\lg \frac{1}{C_{\text{макс}}} = -6,45 \cdot 10^4 q^2 - 2,09q \quad \text{при } r = 0,89,$$

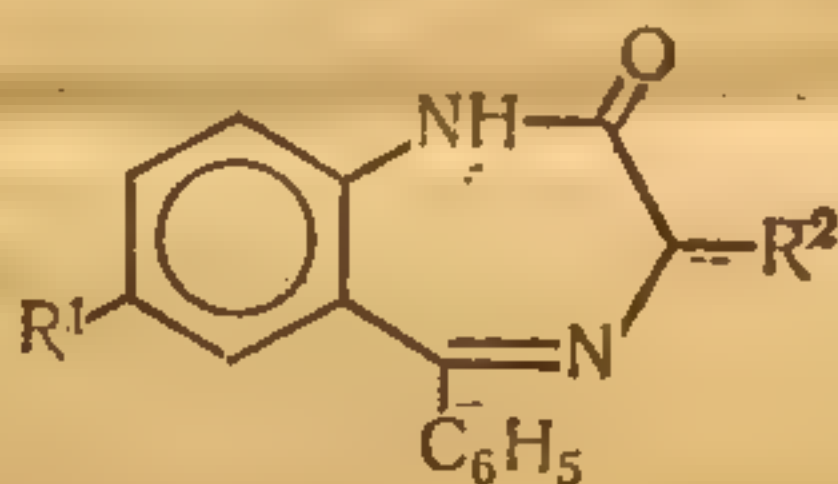
где C_{макс} — концентрация препарата, вызывающая противосудорожный эффект у 50% животных по указанному тесту, ммоль/кг; q — заряд на атоме N₄.

Блэром и Веббом [12] методом регрессионного анализа получен набор корреляционных уравнений, связывающих активность 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов по ряду тестов с их дипольными моментами и зарядами на атомах кислорода амидной группы. Авторы пришли к выводу, что дипольные моменты лучше коррелируют с активностью бенздиазепинонов, нежели величины зарядов на атоме кислорода карбонильной группы. В целом они недостаточно оценили практическую значимость полученных ими корреля-

Таблица 32. Связь между фармакологической активностью и константами π 7-галоген-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов

Фармакологический тест	Корреляционное уравнение *	Коэффициент корреляции
Потенцирование гексеналового сна	$\lg (1/\text{ЭД}_{50}) = -1,56 \pi + 4,92$	0,83
Антагонизм с судорожным действием коразола	$\lg (1/\text{ЭД}_{50}) = -2,27 \pi + 7,39$	0,34
Антагонизм с судорожным действием максимального электрошока	$\lg (1/\text{ЭД}_{50}) = -0,76 \pi + 0,96$	0,94
Угнетение ориентировочных реакций	$\lg (1/\text{ЭД}_{50}) = -1,2 \pi + 2,49$	0,89
Нарушение координации движений	$\lg (1/\text{ЭД}_{50}) = -1,01 \pi + 1,91$	0,84

* Получены методом наименьших квадратов для следующих соединений:



- 1 — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$;
- 2 — $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{H}$;
- 3 — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$;
- 4 — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$;
- 5 — $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$;
- 6 — $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$;
- 7 — $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$.

ционных уравнений для «конструирования» структур новых транквилизаторов с заданным комплексом свойств.

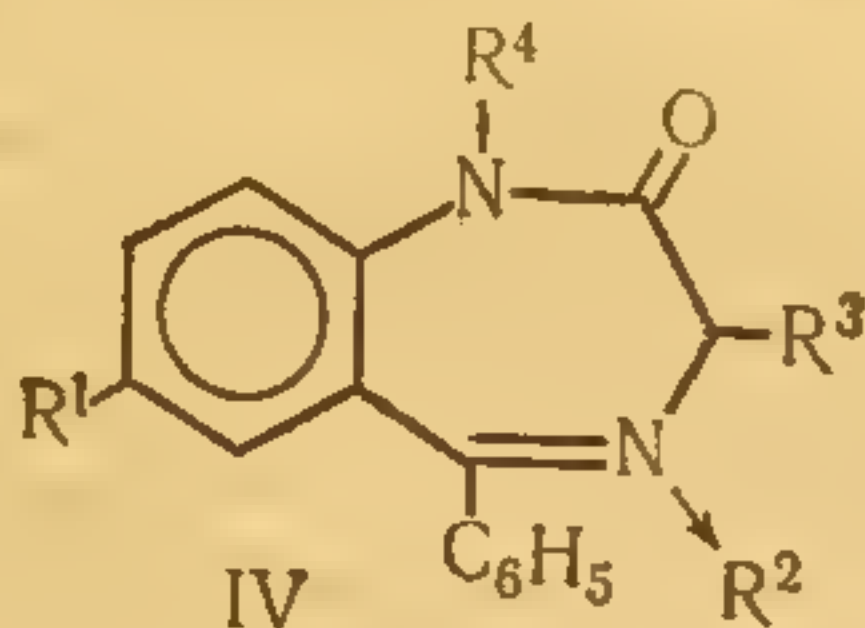
Попытки нахождения удовлетворительных корреляций между активностью и липофильностью различных типов производных 1,4-бенздиазепинов по Ганшу не привели к желаемым результатам [11]. Аналогичный результат получили и мы [13]. Однако применение метода Ганша для узких рядов производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина позволяет получить корреляционные уравнения с удовлетворительными коэффициентами корреляции (табл. 32) [13].

Как уже отмечалось (см. главу 1), более перспективным подходом к изучению связи между структурой и активностью препаратов является, по-видимому, подход, связанный с применением математического аппарата теории распознавания образов. Впервые данный подход к изучению связи между структурой и активностью в ряду производных 1,4-бенздиазепина сделан в работе [14].

в качестве но-
турные хара-
и σ_p -констан-
Гаммета рас-
торе описани-
если данный
или нуль —
Соединени-
соединения
второй — с
последовател-
зирования фо-
описанный в
свойств мно-
ства. Фармак-
со средней о-
Используй-
ционную цен-
признаками
а также заме-
Данные
распознаван-
бенздиазепи-
нетических м-
тью транкви-
тывая обна-
этапе развит-

- СПИСОК
1. Sternbach I.
 2. Sternbach I.
 3. New York
 4. Sternbach I.
 5. New York
 6. Вихляев Ю.
 7. на З. И.
 8. с. 265.
 9. Богатский
 10. на З. И.

Для прогнозирования активности соединений типа IV



в качестве носителей информации использовались следующие структурные характеристики: заместители в положении 1, 3, 4 и 7, σ_m - и σ_p -константы Гаммета заместителей R^1 . Заместители и σ -константы Гаммета рассматривались в качестве отдельных признаков. В векторе описаний такому признаку ставилась в соответствие единица, если данный заместитель находился в соответствующем положении, или нуль — в противном случае.

Соединения IV условно делились на два класса: первый класс — соединения с высокой активностью по соответствующему тесту, второй — с низкой. Часть соединений включалась в обучающую последовательность, остальные — в экзаменующую. Для прогнозирования фармакологической активности использовался алгоритм, описанный в работе [15] и основанный на изучении топологических свойств множеств классов и построении преобразования пространства. Фармакологическая активность соединений прогнозировалась со средней ошибкой около 21%.

Использованный в работе [14] подход позволил оценить информационную ценность признаков описания. Наиболее информативными признаками оказались σ_m -константы Гаммета заместителей R^1 , а также заместители R^3 и R^1 .

Данные работы [14] свидетельствуют о применимости теории распознавания образцов для прогнозирования активности 1,4-бенздиазепинов. Дальнейшие работы в области применения кибернетических методов в изучении связи между структурой и активностью транквилизаторов представляются весьма перспективными, учитывая обнадеживающие данные, полученные уже на первом этапе развития такого рода исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sternbach L.— J. Med. Chem., 1979, 22, p. 1.
2. Sternbach L.— In: Benzodiazepines / Eds. S. Garattini, E. Mussini, L. Randall. New York : Raven press, 1973, p. 1.
3. Sternbach L., Randall L., Gustafson S.— In: Psychopharmacological agents. New York : Acad. press, 1964, p. 137.
4. Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И., Чумаченко Т. К.— Физиологически актив. вещества, 1971, вып. 3, с. 265.
5. Богатский А. В., Вихляев Ю. И., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И.— Химия гетероцикл. соединений, 1973, № 5, с. 1558.

6. Андронати С. А., Богатский А. В., Гулятья В. П., Клыгуль Т. А., Смольский С. П., Вихляев Ю. И. — Физиологически актив. вещества, 1975, вып. 7, с. 75.
7. Головенко Н. Я., Богатский А. В., Коломейченко Г. Ю., Андронати С. А., Руденко О. П. — Докл. АН СССР, 1978, 238, с. 977.
8. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина З. И., Клыгуль Т. А., Ряхин В. Ф. — Хим.-фармац. журн., 1974, № 5, с. 13.
9. Богатский А. В., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И., Вихляев Ю. И., Иванова Р. Ю. — Хим.-фармац. журн., 1977, № 2, с. 37.
10. Богатский А. В., Андронати С. А., Гулятья В. П., Вихляев Ю. И., Галатин А. Ф., Жилина З. И., Клыгуль Т. А. — Журн. общ. химии, 1971, 41, с. 1358.
11. Sarrazin M., Bourdeaux-Pontier M., Briand C. — Ann. Phys. Biol. Med., 1976, 9, p. 211.
12. Blair T., Webb G. — J. Med. Chem., 1977, 20, p. 1206.
13. Смольский С. П., Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина З. И. — Докл. АН СССР, 1977, 235, с. 369.
14. Востров Г. Н., Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Смольский С. П., Жилина З. И., Старовойт И. А. — Физиологически актив. вещества, 1977, вып. 9, с. 12.
15. Востров Г. Н., Гернега И. Б., Варламов М. Л., Манакин Г. А. — В кн.: Методы и системы обработки экспериментальной информации. Киев: Ин-т кибернетики АН УССР, 1973, с. 31.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие

Глава 1 УСПЕХИ И НЕУДАЧИ РАТОВ

Классификация
Некоторые теоретические
Список литературы

Глава 2

МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Краткая история
3Н-1,4-Бенздиазепин
1Н-1,4-Бенздиазепин
5Н-1,4-Бенздиазепин
1,2-Дигидро-3Н-1,4-Бенздиазепин
3,4-Дигидро-5Н-1,4-Бенздиазепин
1,2-Дигидро-5Н-1,4-Бенздиазепин
4,5-Дигидро-1Н-1,4-Бенздиазепин
Список литературы

Глава 3

МЕТОДЫ СИНТЕЗА МИЦИКЛАМ

1,4-Бенздиазепин
1,4-Бенздиазепин
1,4-Бенздиазепин
1,4-Бенздиазепин
1,4-Бенздиазепин
Список литературы

Глава 4

СТЕРЕОХИМИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОГО

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Глава 1	
УСПЕХИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
Классификация психотропных препаратов	8
Некоторые теоретические обобщения	25
Список литературы	28
Глава 2	
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	30
Краткая история развития химии 1,4-бенздиазепинов	30
3Н-1,4-Бенздиазепины	34
1Н-1,4-Бенздиазепины	37
5Н-1,4-Бенздиазепины	38
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины	38
3,4-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины	48
1,2-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины	49
4,5-Дигидро-1Н-1,4-бенздиазепины	50
Список литературы	61
Глава 3	
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ С АННЕЛИРОВАННЫМИ ЦИКЛАМИ	66
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 1,2 гетероциклами	66
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 2,3 гетероциклами	71
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 3,4 гетероциклами	74
1,4-Бенздиазепины с аннелированными в положении 4,5 гетероциклами	75
1,4-Бенздиазепины с пери-аннелированными гетероциклами	79
Список литературы	81
Глава 4	
СТЕРЕОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	84
Пространственная форма	84
Внутримолекулярная подвижность	90
Хиральные 1,4-бенздиазепины	98
Список литературы	99

Глава 5

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИА- ЗЕПИНОВ	101
Дипольные моменты	101
Липофильность	103
Инфракрасные спектры	105
Ультрафиолетовые спектры	107
Спектры ПМР	108
Масс-спектры	110
Список литературы	112

Глава 6

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	114
Кислотно-основные свойства	114
Гидролиз и аминолит	116
Ацилирование	121
Алкилирование и алкоксилирование	125
Окисление	128
Восстановление	131
Нитрование	138
Галогенирование	139
Нитрозирование и аминирование	142
Оксимирование	144
Замещение атома кислорода бенздиазепинов на серу	144
Реакции конденсации по метиленовой группе	146
Конденсация тетрагидро-1,4-бенздиазепинов с альдегидами	148
Раскрытие диазепинового кольца 1-сульфамидо-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенз- диазепинов	148
Образование координационных соединений и аддуктов	148
Перегруппировки и изомеризации	150
Список литературы	155

Глава 7

БИОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	160
Хлордиазепоксид	160
Диазепам	164
Метаболизм и распределение аналогов диазепама	184
Оксазепам	189
Лоразепам	193
Флуразепам	195
Бромазепам	197
Триазолобенздиазепины	199
Препараты, содержащие нитрогруппу в положении 7 бенздиазепинового кольца	201
Феназепам	208
Стереоспецифичность метаболизма хиральных 1,4-бенздиазепинов	217
Аналитические методы исследования метаболизма 1,4-бенздиазепинов	219
Связывание 1,4-бенздиазепинов белками плазмы крови	230
Список литературы	239

Глава 8

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	248
Список литературы	267

Глава 9
СВЯЗЬ МЕЖ-
СТЫЮ 1,4-БЕ-
Эмпирические
зепинов
Применение
ность в ряду
Список литер

Глава 9

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ	270
Эмпирические корреляции между структурой и активностью 1,4-бенздиазепинов	270
Применение математических методов в изучении связи структура — активность в ряду производных 1,4-бенздиазепина	273
Список литературы	275

4
4
6
1
5
8
1
8
9
2
4
4
6
8

48
48
50
55

60
160
164
184
189
193
195
197
199

201
208
217
219
230
239

248
267

АЛЕКСЕЙ ВСЕВОЛОДОВИЧ БОГАТСКИЙ
СЕРГЕЙ АНДРЕЕВИЧ АНДРОНАТИ
НИКОЛАЙ ЯКОВЛЕВИЧ ГОЛОВЕНКО

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

**(1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНЫ
И РОДСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ)**

*Утверждено к печати ученым советом
Физико-химического института АН УССР*

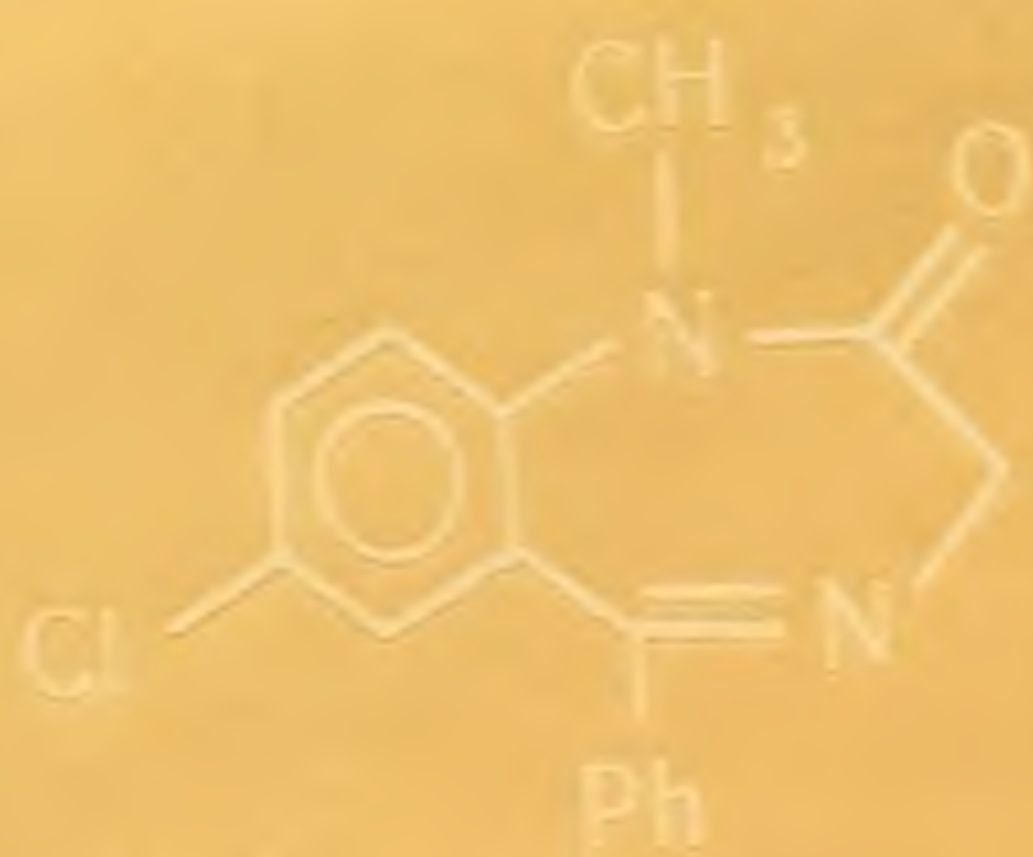
Редактор Л. П. Кругляк
Редактор-библиограф Л. П. Шевченко
Оформление художника В. Г. Самсонова
Художественный редактор В. П. Кузь
Технический редактор И. А. Ратнер
Корректоры О. Е. Исарова,
Э. М. Киянская, Е. А. Михалец

Информ. бланк № 3722

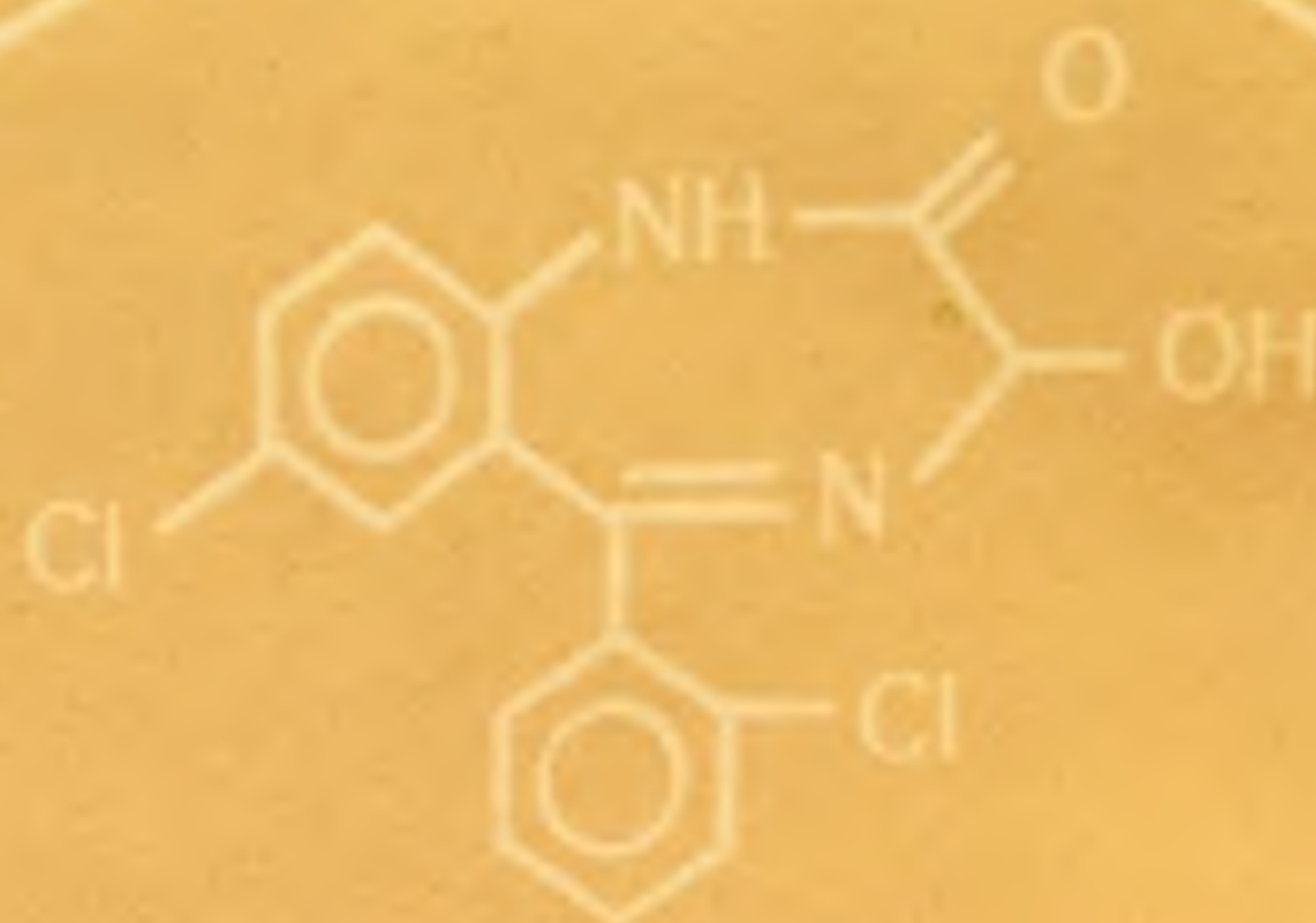
Сдано в набор 24.01.80. Подп. в печ. 31.07.80. БФ 09642.
Формат 60×90/16. Бумага типогр. № 1. Лит. гарн.
Выс. печ. Усл. печ. л. 17,5. Уч.-изд. л. 17,56
Тираж 1350 экз.
Зак. 0-357. Цена 3 руб. 10 коп.

Издательство «Наукова думка».
252601, Киев, ГСП Репина, 5.

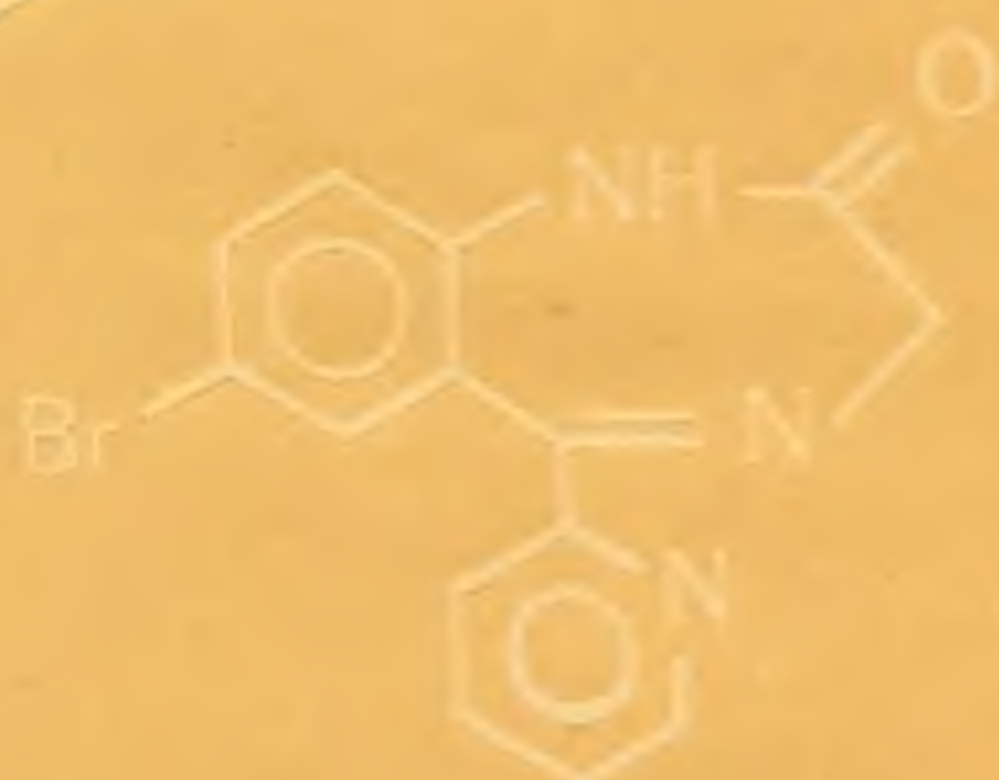
Книжная фабрика «Коммунист» РПО «Поли-
графкнига» Госкомиздата УССР, 310012, Харь-
ков-12, Энгельса, 11.



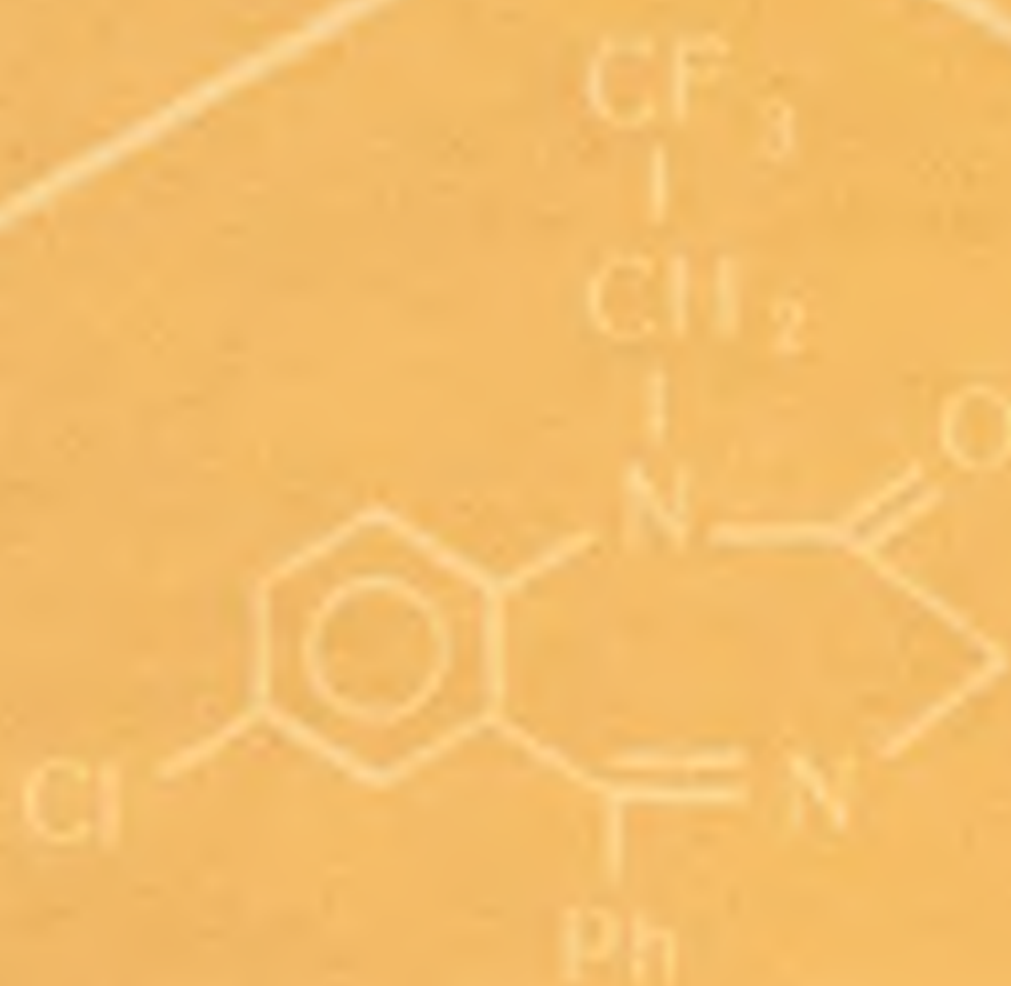
Диазепам



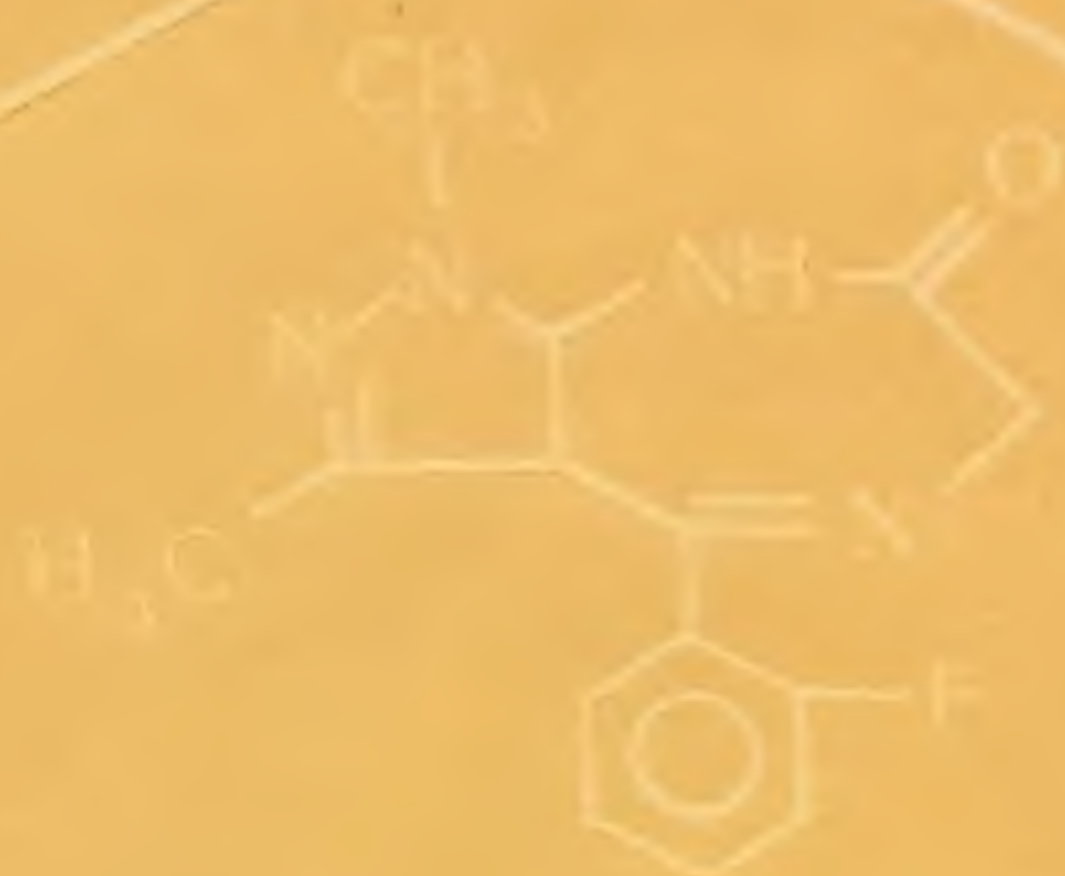
Лоразепам



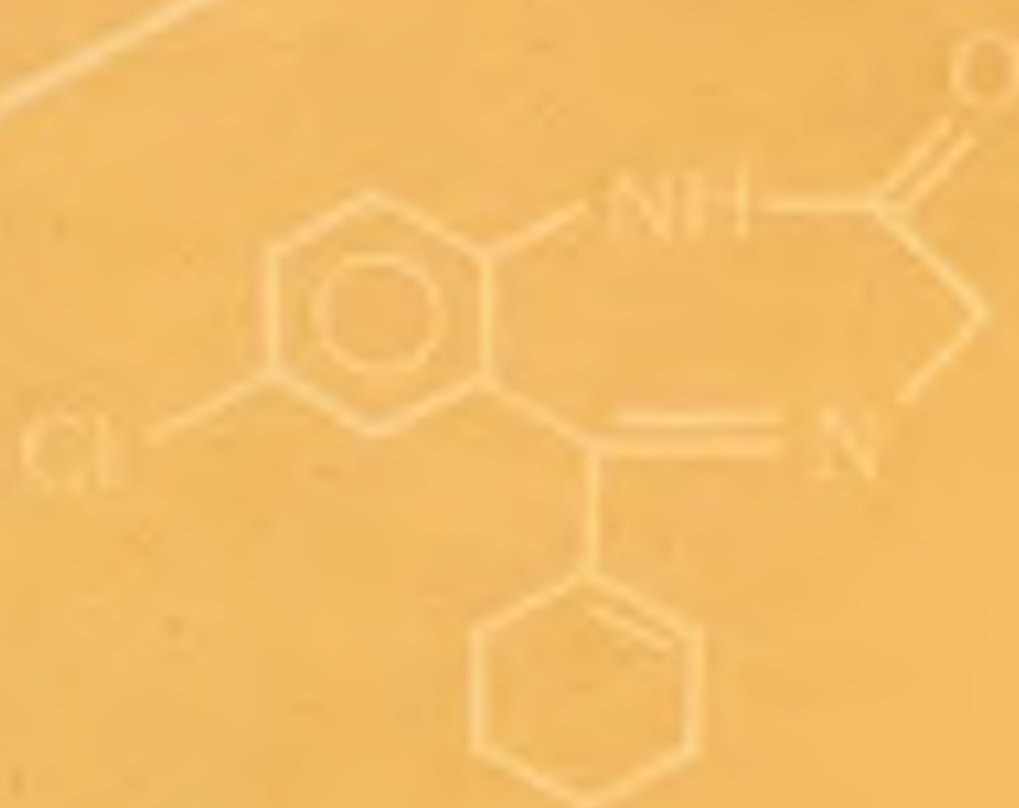
Бромазепам



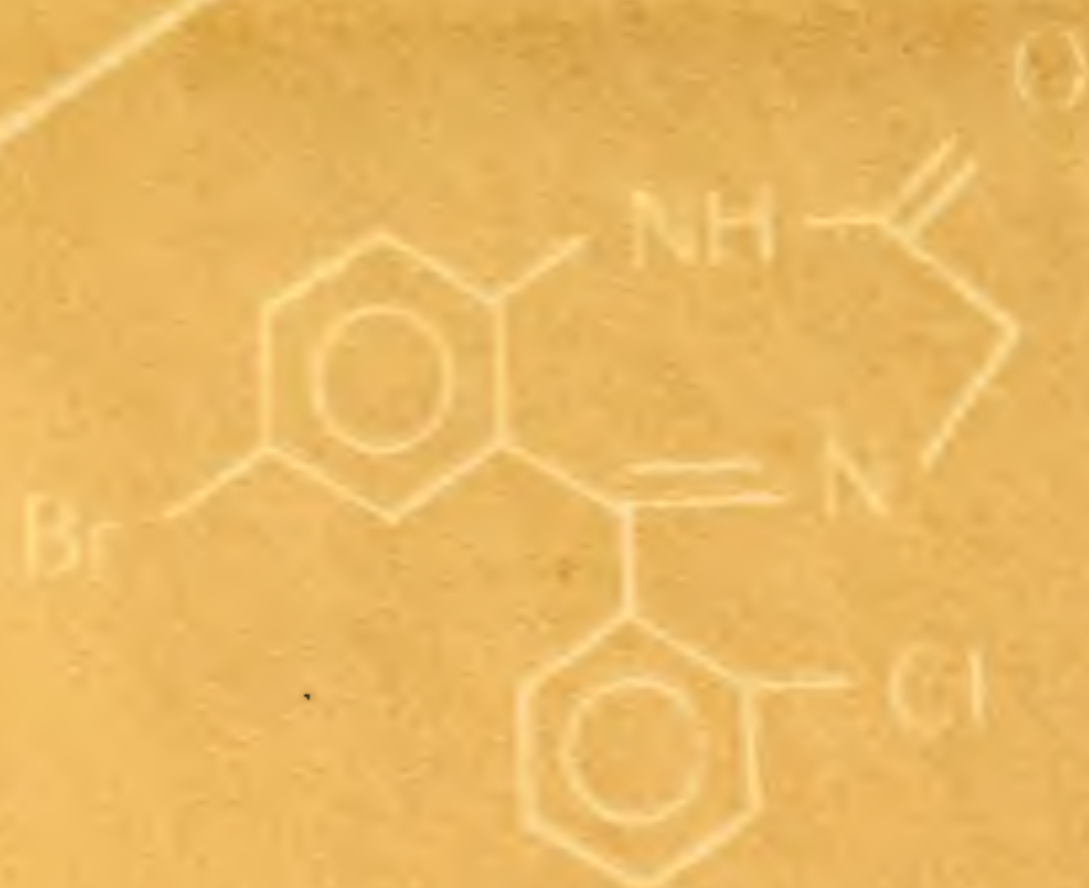
Галазепам



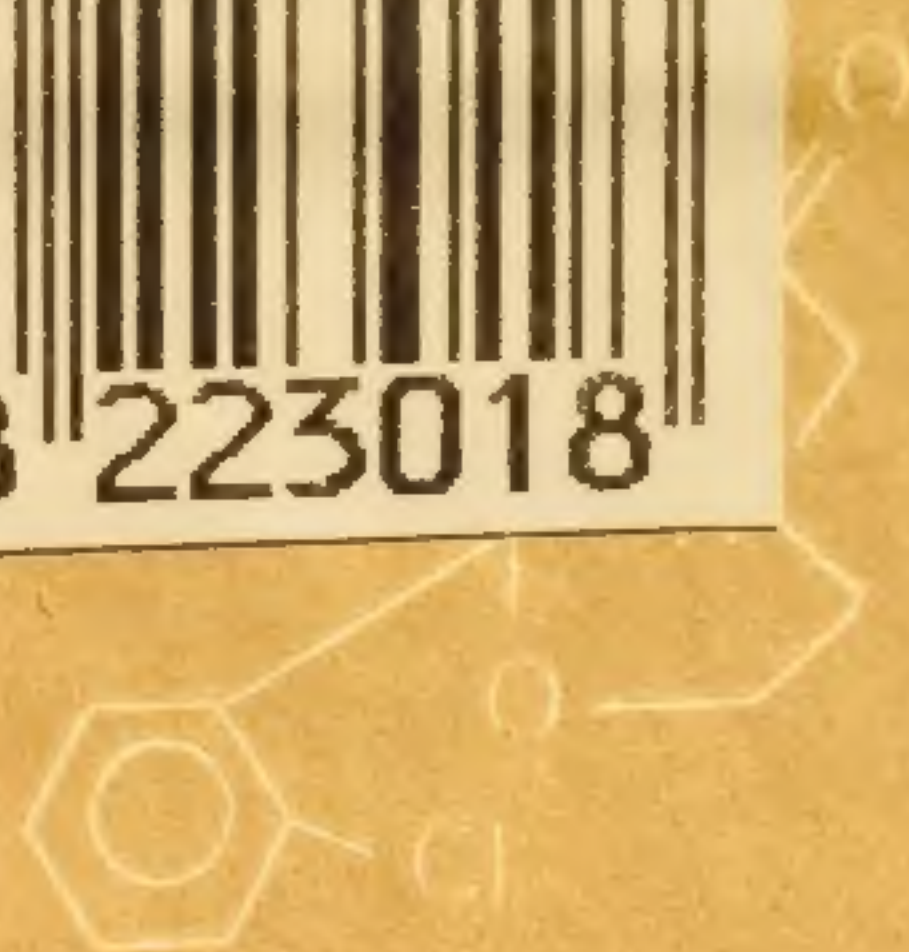
Золазепам



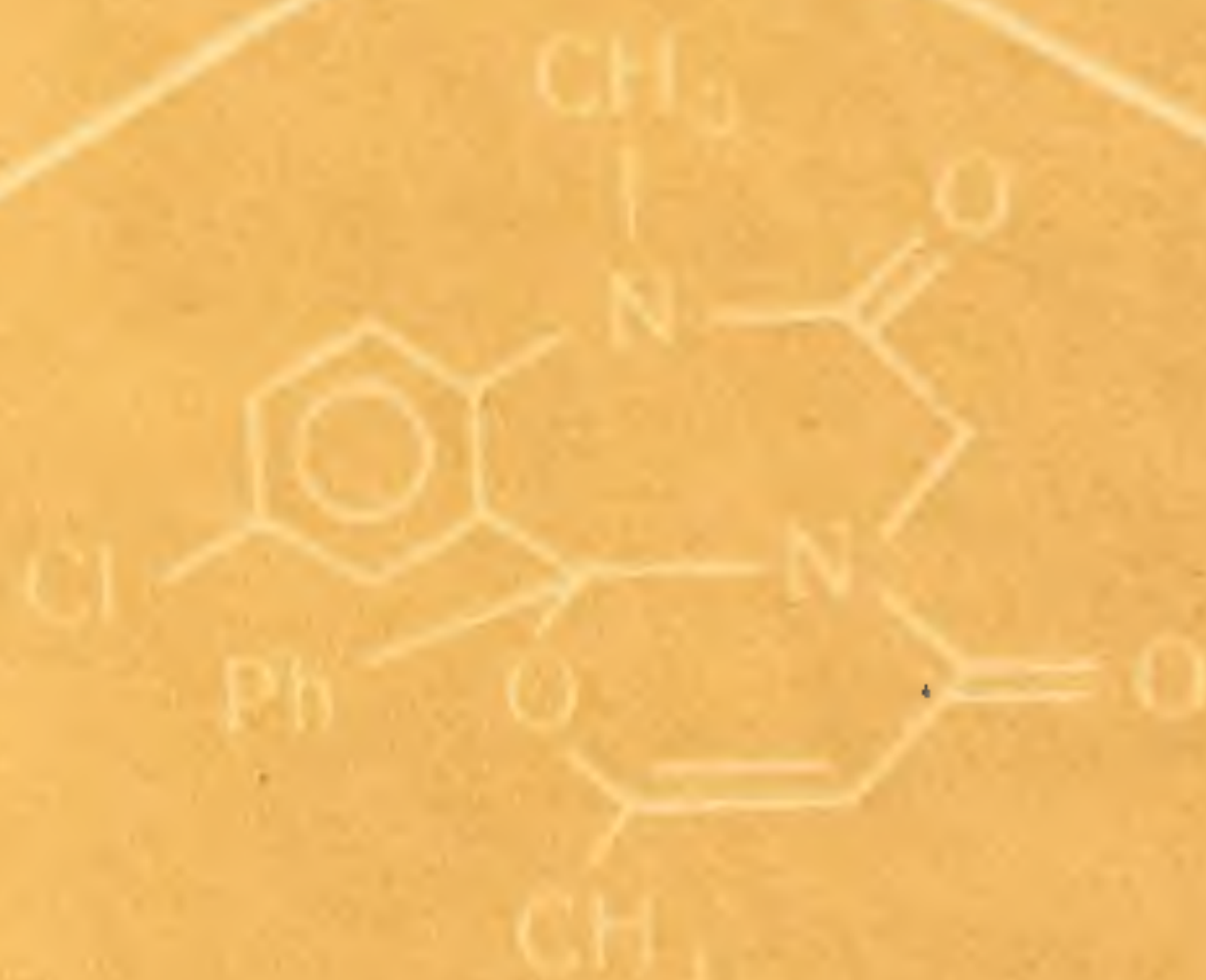
Нортетразепам



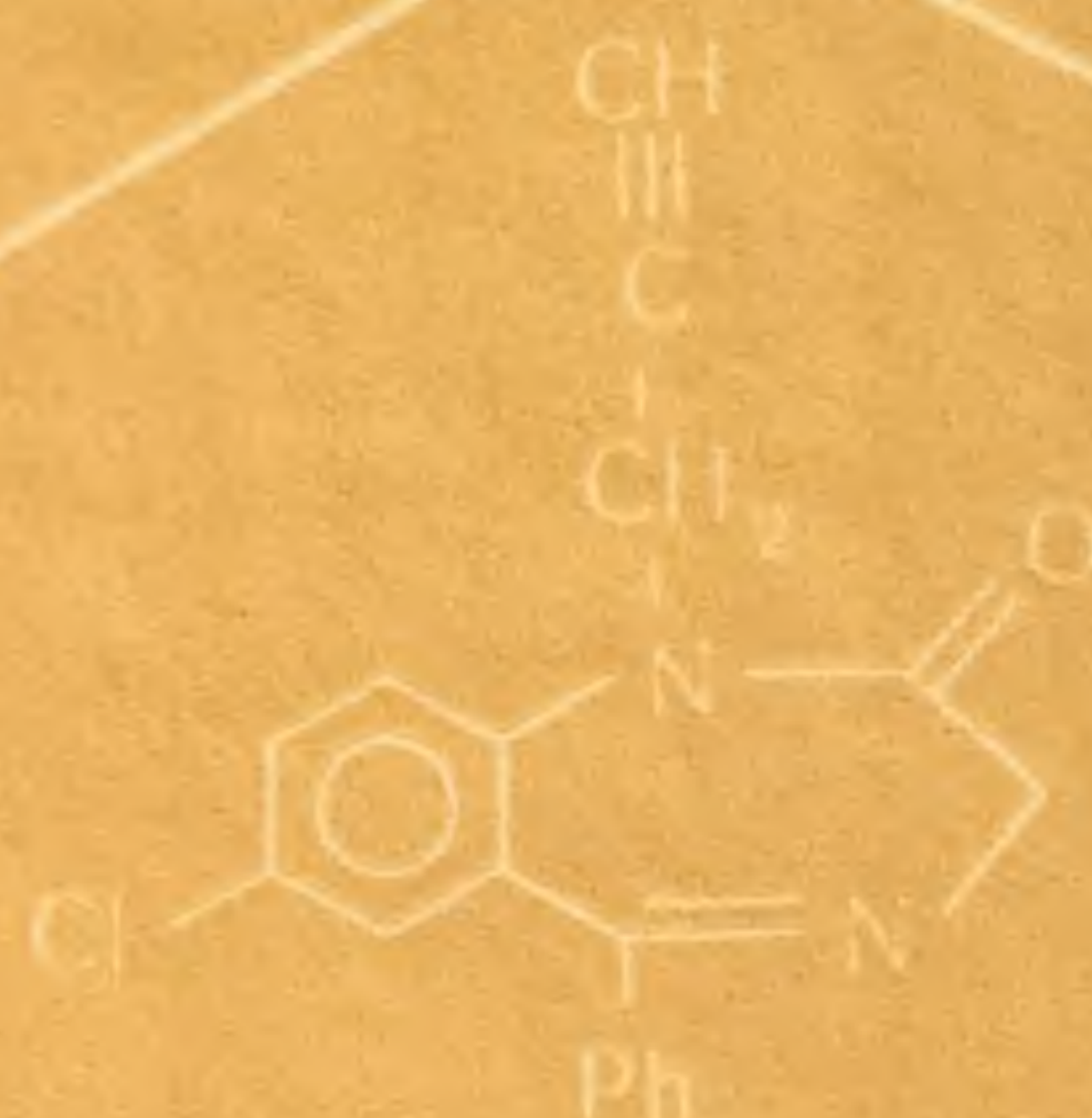
Фендзепам



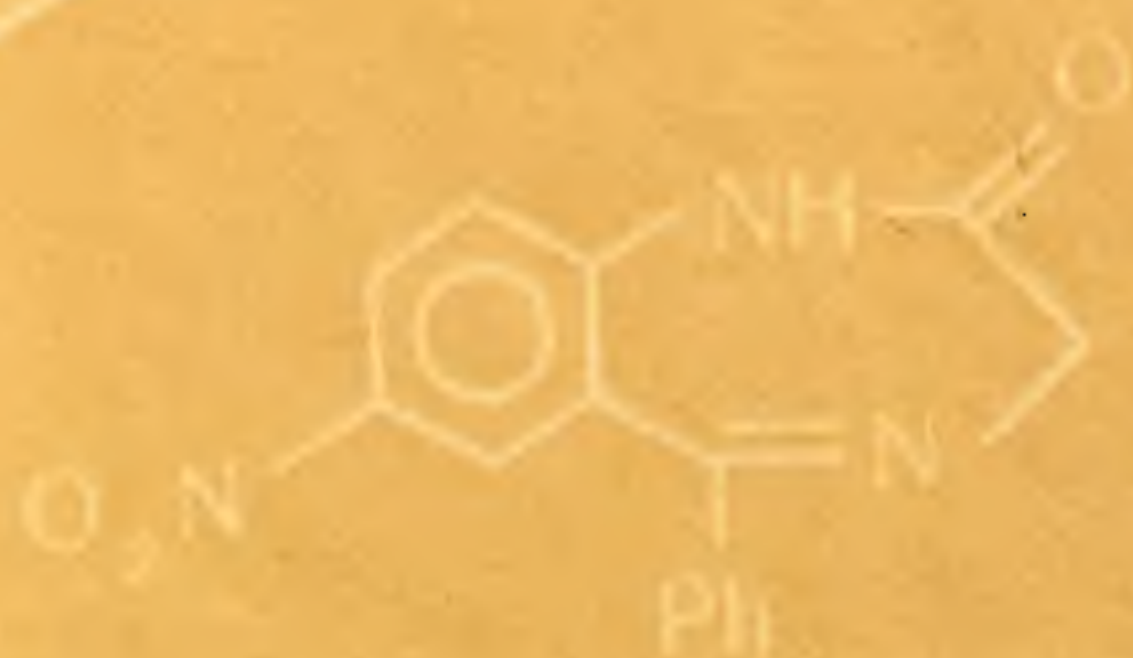
Клоксазолам



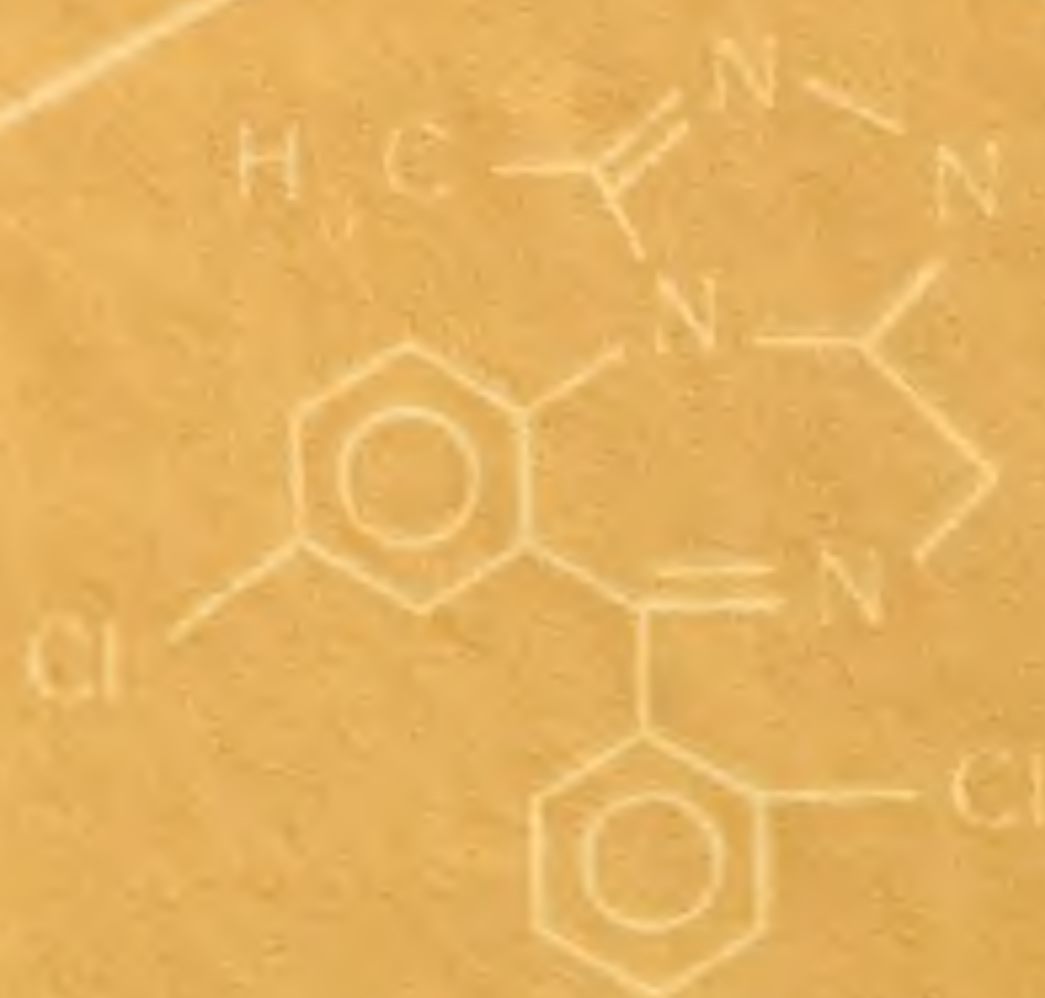
Кетазолам



Питазепам



Нитразепам



Триазолам

Сруб. 10 коп.

МАТРОНА МАТРОНА

THE BIBLE

OLD TESTAMENT
NEW TESTAMENT